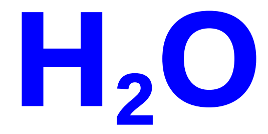
Centre Hospitalier Hubert Jegourel - Pontivy

CONTROLE DE L'EAU POUR HEMODIALYSE

GUIDE DE METHODOLOGIE

1ère édition



Service d'hémodialyse - Laboratoire d'analyses - Pharmacie -

Service Biomédical - Unité d'Hygiène

CONTROLE DE L'EAU POUR HEMODIALYSE :

GUIDE DE METHODOLOGIE

1ère édition

Coordonnateur : M. C. BARNOUX

Auteurs : M.C. BARNOUX[3], C.M. CALVEZ[1], R. GAMBERT[4], M. GUEGAN[5], F. LE CALLOC'H[4], R. REVEL[2], J. ROLLAND[3], J.A. SEYRIG[5].

[1]Service d'hémodialyse - [2]Laboratoire d'analyses - [3]Pharmacie - [4]Service Biomédical - [5]Unité d'Hygiène

Ed. CH Pontivy - Place Ernest Jan - 56 300 Pontivy - 1997

« L’eau est la vie »

Saint Exupery

Préambule

L'eau pour hémodialyse doit répondre aux normes de conformité physicochimiques et bactériologiques, définies par la Pharmacopée Européenne. Cette eau, en tant que médicament, est sous la responsabilité du pharmacien hospitalier.

Ce guide de méthodologie du contrôle de l'eau pour hémodialyse est le référentiel pour les différents partenaires de l'établissement. L'officialisation des Bonnes Pratiques dans ce guide s'intègre parfaitement dans le concept d'assurance qualité et a sa place dans la démarche d'accréditation hospitalière. Il participe à garantir la sécurité du malade hémodialysé.

Certes non exhaustif, il se veut être un guide pratique, venant en complément du référentiel à venir de la Direction des Hôpitaux.

Ce guide est le résultat d'un an de travail collectif, d'information, de concertation, d'action, de rédaction et d'évaluation, et devra être révisé régulièrement si l'on veut garantir la pérennité de notre plan qualité.

Sommaire

I. REGLEMENTATION

Les procédures ont été élaborées à partir des documents et textes législatifs. Notre référentiel est ainsi constitué :

- Pharmacopée Française Xème édition de 1993 : monographie de l'eau pour hémodialyse,
- Pharmacopée Européenne IIIème édition de 1997 : monographie de l'eau pour hémodialyse,
- circulaire DGS/38/dh/4D de 1986: relative au traitement de l'eau pour hémodialyse,
- article L512 et L595-2 du Code de la Santé Publique définissant le rôle du pharmacien,
- dossier du CNIHM , 1992- XIII, 5-6 relatif l'épuration extrarénale.

EAU POUR DILUTION DES SOLUTIONS CONCENTREES POUR HEMODIALYSE [1]

Aqua ad concentratas solutiones diluendas haemodialysi

Les méthodes analytiques décrites et les limites proposées sont destinées à valider le procédé d'obtention d'eau.

L'eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse est obtenue à partir d'eau potable par distillation, par osmose inverse, par échange d'ions ou par tout autre procédé approprié. Les conditions de préparation, de transfert et de conservation permettent de limiter le risque de contamination chimique et microbienne.

Lorsque de l'eau obtenue par l'une des méthodes décrites ci-dessus n'est pas disponible, de l'eau potable peut être utilisée pour les dialyses à domicile. Dans ce cas, il convient de tenir compte de sa composition chimique, qui varie considérablement d'une localité à l'autre, et de procéder aux ajustements nécessaires de la teneur en ions pour que la composition finale de la solution diluée corresponde à l'usage prévu.

Il convient également de prendre en considération la présence éventuelle de résidus provenant du traitement de l'eau (par exemple chloramines) et d'hydrocarbures halogénés volatils.

Les méthodes suivantes peuvent être utilisées pour surveiller la qualité de l'eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse, pour déterminer la composition chimique et/ou détecter la présence de contaminants éventuels, avec les limites qu'il est suggéré de respecter.

CARACTERES

Liquide limpide, incolore, inodore et insipide.

ESSAI

Acidité ou alcalinité. A 10 ml d'eau à examiner récemment bouillie et refroidie dans un ballon de verre borosilicaté, ajoutez 0,05 ml de solution de rouge de méthyle R. La solution n'est pas colorée en rouge. A 10 ml d'eau à examiner, ajoutez 0,1 ml de solution de bleu de bromothymol R1. La solution n'est pas colorée en bleu.

Substances oxydables. Chauffez à ébullition pendant 5 min un mélange de 100 ml d'eau à examiner, de 10 ml d'acide sulfurique dilué R et de 0,1 ml de permanganate de potassium 0,1N. La solution reste légèrement colorée en rose.

Chlore total disponible. Dans un tube à essai (*A*) de 125 ml, introduisez successivement 5 ml de solution tampon pH 6,5 R, 5 ml de solution de sulfate de diéthylphénylènediamine R et 1 g d'iodure de potassium R. Dans un second tube à essai (*B*) de 125 ml, introduisez 5 ml de solution tampon pH 6,5 R et 5 ml de solution de sulfate de diéthylphénylènediamine R. Aussi simultanément que possible, ajoutez dans le tube *A* 100 ml d'eau à examiner et dans le tube *B* une solution témoin préparée de la façon suivante : à 1 ml d'une solution d'iodate de potassium R à 0,001 pour cent *m/V*, ajoutez 1g d'iodure de potassium R et 1ml d'acide sulfurique dilué R ; laissez reposer pendant 1 min, puis ajoutez 1ml de solution diluée d'hydroxyde de sodium R et complétez à 100 ml avec de l'eau. Le mélange obtenu avec l'eau à examiner n'est pas plus fortement coloré que le mélange obtenu avec la solution témoin (0,1 ppm).

Chlorures (V.3.2.4.). Prélevez 1 ml d'eau à examiner et complétez à 15 ml avec de l'eau. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures (50 ppm).

Fluorures. A 50 ml d'eau à examiner, ajoutez successivement et en mélangeant après chaque addition, 10 ml de solution tampon succinate pH 4,6 R, 10 ml de solution d'acide aminométhylalizarinediacétique R, 5 ml d'une solution de nitrate de lanthane R à 0,04 pour cent *m/V* et 20 ml d'acétone R. Complétez à 100 ml avec de

[1] *Pharmacopée Française - X ème édition*

l'eau. Laissez reposer à l'obscurité pendant 1 h. La solution n'est pas plus fortement colorée qu'un témoin préparé simultanément et dans les même conditions, à partir d'un mélange de 1ml de solution à 10 ppm de fluorure (F) R et de 49 ml d'eau (0,2 ppm).

Nitrates. Prélevez 2 ml d'eau à examiner et complétez à 100 ml avec de l'eau exempte de nitrate R. Dans un tube à essai placé dans de l'eau glacée, introduisez 5 ml de cette solution, 0,4 ml d'une solution de chlorure de potassium R à 10 pour cent *m/V* et 0,1 ml de solution de diphénylamine R, puis goutte à goutte et en agitant, 5 ml d'acide sulfurique R. Placez le tube au bain-marie à 50 °C. Après 15 min., s'il apparaît une coloration bleue, celle-ci n'est pas plus intense que celle d'une témoin préparé simultanément et dans les même conditions à partir d'un mélange de 0,1 ml de solution à 2 ppm de nitrate (NO3) R et de 4,9 ml d'eau exempte de nitrate R (2 ppm).

Sulfates (V.3.2.13). Prélevez 3 ml d'eau à examiner et complétez à 15 ml avec de l'eau distillée. La solution satisfait à l'essai limite des sulfates (50 ppm).

Aluminium (V.3.2.17). A 400 ml d'eau à examiner, ajoutez 10 ml de solution tampon acétate pH 6,0 R et 100 ml d'eau. La solution satisfait à l'essai limite de l'aluminium (0,01 ppm *m/V*). Utilisez comme solution de référence un mélange de 2 ml de solution à 2 ppm d'aluminium (A1) R, de 10 ml de solution tampon acétate pH 6,0 R et de 98 ml d'eau et comme solution à blanc un mélange de 10 ml de solution tampon acétate pH 6,0 R et de 100 ml d'eau.

Ammonium. Placez 20 ml d'eau à examiner dans un tube dont le fond est transparent et plat, ajoutez 1 ml de solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium R. Après 5 min, la solution n'est pas plus fortement colorée qu'une solution témoin préparée simultanément et dans les même conditions, à partir d'un mélange de 4 ml de solution à 1 ppm d'ammoniaque (NH_4) R et de 16 ml d'eau exempte d'ammonium R (0,2 ppm). Examinez les solutions dans l'axe vertical du tube.

Calcium. Déterminez la teneur en calcium par spectrométrie d'absorption atomique (*Procédé I, V.6.17*).

Solution à examiner. Utilisez l'eau à examiner.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence (1 ppm à 5 ppm) à partir de la solution à 400 ppm de calcium (Ca) R.

Mesurez l'absorbance à 422,7 nm en utilisant une lampe à cathode creuse au calcium comme source de radiation et une flamme oxydante air-acétylène.

L'eau à examiner ne contient pas plus de 2 ppm de Ca.

Magnésium. Déterminez la teneur en magnésium par spectrométrie d'absorption atomique (*Procédé I, V.6.17*).

Solution à examiner. Prélevez 10 ml d'eau à examiner et complétez à 100 ml avec de l'eau distillée.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence (0,1 ppm à 0,5 ppm) à partir de la solution à 100 ppm de magnésium (Mg) R.

Mesurez l'absorbance à 285,2 nm en utilisant une lampe à cathode creuse au magnésium comme source de radiation et une flamme oxydante air-acétylène.

L'eau à examiner ne contient pas plus de 2 ppm de Mg.

Mercure. Déterminez la teneur en mercure par spectrométrie d'absorption atomique (*Procédé I, V.6.17*).

Solution à examiner. Lors du prélèvement, ajoutez 5 ml d'acide nitrique R par litre d'eau à examiner. Dans un récipient en verre boro-silicaté de 50 ml à bouchon rodé, introduisez 20 ml d'eau à examiner et ajoutez 1 ml d'acide nitrique dilué R. Agitez. Ajoutez 0,3 ml d'eau de brome R1. Bouchez. Agitez, puis chauffez le récipient bouché à 45 °C pendant 4 h. Laissez refroidir. Si la solution n'est pas colorée en jaune, ajoutez 0,3 ml d'eau de brome R1 et chauffez de nouveau à 45 °C pendant 4 h. Ajoutez 0,5 ml d'une solution de chlorhydrate d'hydroxylamine R à 1 pour cent *m/V* récemment préparée. Agitez et laissez reposer pendant 20 min.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence en traitant comme il est indiqué ci-dessus pour l'eau à examiner des solutions (0,000 5 ppm à 0,002 ppm de mercure) obtenues extemporanément par dilution de la solution à 1 000 ppm de mercure (Hg) R avec une solution d'acide nitrique dilué R à 5 pour cent *V/V*.

A une prise d'essai d'un volume approprié à l'appareillage utilisé, ajoutez une quantité de solution de chlorure stanneux R2 correspondant au 1/5 de ce volume. Ajoutez immédiatement le système d'entraînement du mercure sous forme de vapeurs. Attendez 20 s puis faites passer un courant d'azote R, comme gaz vecteur.

Mesurez l'absorbance à 253,7 nm en utilisant une lampe à cathode creuse au mercure ou une lampe à décharge comme source de radiation et, comme dispositif d'atomisation, un système sans flamme permettant d'entraîner le mercure sous forme de vapeurs froides.

L'eau à examiner ne contient pas plus de 0,001 ppm de Hg.

Métaux lourds (V.3.2.8). Dans une capsule de verre, chauffez au bain-marie 150 ml d'eau à examiner jusqu'à réduction du volume à 15 ml. 12 ml de la solution satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (0,1 ppm). Préparez le témoin avec la solution à 1 ppm de plomb (Pb) R.

Potassium. Déterminez la teneur en potassium par spectrométrie d'émission atomique (*Procédé I, V.6.16*).

Solution à examiner (a). Prélevez 50,0 ml d'eau à examiner et complétez à 100 ml avec de l'eau distillée. Effectuez une première détermination sur cette solution. Si la teneur en potassium est supérieurs à 0,75 mg par litre, diluez au préalable l'eau à examiner avec de l'eau distillée.

Solution à examiner (b). Prélevez 50,0 ml d'eau à examiner, ou si nécessaire, d'eau à examiner diluée comme il est prévu pour la préparation de la solution à examiner (a). Ajoutez 1,25 ml de solution à 20 ppm de potassium (K) R et complétez à 100,0 ml avec de l'eau distillée.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence (0 ppm ; 0,25 ppm ; 0,50 ppm ; 0,75 ppm ; 1 ppm) à partir de la solution à 20 ppm de potassium (K) R.

Mesurez l'intensité émise à 766 nm.

Calculez la teneur en potassium de l'eau en parties par million à l'aide de l'expression :

$$\frac{p \times n_1 \times 0,5}{n_2 - n_1}$$

p = facteur de dilution utilisé pour la préparation de la solution à examiner (a),
n_1 = valeur mesurée avec la solution à examiner (a),
n_2 = valeur mesurée avec la solution à examiner (b).

L'eau à examiner ne contient pas plus de 2 ppm de K.

Sodium. Déterminez la teneur en sodium par spectrométrie d'émission atomique (*Procédé I, V.6.16*).

Solution à examiner. Utilisez l'eau à examiner. Si la teneur en sodium est supérieure à 10 mg par litre, diluez avec de l'eau distillée afin d'obtenir une concentration adaptée à l'appareillage utilisé.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence (0 ppm ; 2,5 ppm ; 5,0 ppm ; 7,5 ppm ; 10 ppm) à partir de la solution à 200 ppm de sodium (Na) R.

Mesurez l'intensité émise à 589 nm.

L'eau à examiner ne contient pas plus de 50 ppm de Na.

Zinc. Déterminez la teneur en zinc par spectrométrie d'absorption atomique (*Procédé I, V.6.17*). Utilisez un matériel de prélèvement et d'analyse exempt de zinc ou qui n'est pas susceptible de céder du zinc dans les conditions d'utilisations.

Solution à examiner. Utilisez l'eau à examiner.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence (de 0,05 ppm à 0,15 ppm de zinc) à partir de la solution à 100 ppm de zinc (Zn) R.
Mesurez l'absorbance à 213,9 nm en utilisant une lampe à cathode creuse de zinc comme source de radiation et une flamme oxydante air-acétylène.

L'eau à examiner ne contient pas plus de 0,1 ppm de Zn.

Contamination microbiènne (V.2.1.8.1). L'eau à examiner ne contient pas plus de 10^2 microorganismes par millilitre.

Endotoxines bactériennes (V.2.1.9). La concentration maximale admise en endotoxines est de 0,25 U.I. par millilitre.

V.2.1.8. CONTRÔLE DE LA CONTAMINATION MICROBIENNE DANS DES PRODUITS NON OBLIGATOIREMENT STERILES [(1)]

V.2.1.8.1. DENOMBREMENT DES GERMES AEROBIES VIABLES TOTAUX

Effectuez le dénombrement des germes aérobies viables totaux par filtration sur membrane, par dénombrement en plaque ou en série de dilutions selon les indications données.

Réalisez le dénombrement des germes aérobies totaux dans des conditions qui permettent d'éviter tout risque de contamination accidentelle du produit au cours de l'essai. Les précautions prises ne doivent pas avoir d'effet sur les microorganismes qui peuvent être mis en évidence par cet essai.

Sauf indication contraire, prélevez et traitez un échantillon de 10 g ou de 10 ml avec les précautions décrites ci-dessus. Afin d'obtenir la quantité requise, mélangez plusieurs prélèvements effectués au hasard dans la masse de produit ou sur un nombre suffisant de récipients. Selon la nature du produit à examiner, diluez-le, dissolvez-le, mettez-le en suspension ou préparez une émulsion dans un liquide approprié. Si le produit possède des propriétés antimicrobiennes, celles-ci doivent être annihilées par dilution, neutralisation ou filtration.

Procédez à des séries de dilutions appropriées afin d'obtenir un nombre d'unités, formant des colonies, compris dans les limites recommandées pour la méthode à utiliser.

Préparation de l'échantillon

Produits hydrosolubles. **--** Préparez une solution ou une dilution de 10 g ou de 10 ml du produit à examiner dans la solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7,0 (VIII.10) ou dans tout autre liquide approprié qui n'exerce aucune activité antimicrobienne dans les conditions de l'essai et complétez à 100 ml[(2)] avec le même liquide. Si nécessaire, ajustez le pH à 7 environ.

Produits de nature non lipidique insolubles dans l'eau. **--** Préparez une suspension de 10 g ou de 10 ml du produit à examiner dans la solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7,0 ou dans tout autre liquide approprié qui n'exerce aucune activité antimicrobienne dans les conditions de l'essai et complétez à 100 ml [(2)] avec le même liquide. Si nécessaire, divisez le produit et homogénéisez la suspension par un moyen mécanique. Ajoutez un agent tensioactif approprié tel que le polysorbate 80 à la concentration de 0,1 pour cent *m/V* pour faciliter la mise en suspension de substances difficilement mouillables. Si nécessaire, ajustez le pH à 7 environ.

Produits de nature lipidique. **--** Homogénéisez 10 g ou 10 ml du produit à examiner avec 5 g de polysorbate 20 ou 80 chauffés si nécessaire à une température ne dépassant pas 40°C [(3)]. Mélangez soigneusement en maintenant cette température au bain-marie ou à l'étuve. Ajoutez 85 ml de solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7,0 chauffée si nécessaire à une température ne dépassant pas 40°C. Maintenez cette température pendant le minimum de temps nécessaire à la formation d'une émulsion, sans dépasser 30 min. Si nécessaire, ajustez le pH à 7 environ.

Examen de l'échantillon

Filtration sur membrane. **--** Utilisez des membranes filtrantes ayant un diamètre nominal de pores de 0,45 µm au maximum et dont l'efficacité à retenir les bactéries a été établie. Par exemple, les membranes de nitrate de cellulose sont utilisées pour
les solutions aqueuses, huileuses ou faiblement alcooliques, celles d'acétate de cellulose pour les solutions fortement alcooliques.

La méthode décrite ci-dessous correspond à l'emploi de membranes d'un diamètre de 50 mm environ. Si des membranes d'un diamètre différent sont utilisées, les volumes des liquides pour dilution et lavage doivent être modifiés en conséquence.

(1) Les milieux de culture recommandés sont décrits à l'annexe VIII.10.

(2) En raison des propriétés de certains produits, il peut être nécessaire d'utiliser des volumes plus grands.

(3) Exceptionnellement, il peut être nécessaire de chauffer jusqu'à une température de 45°C pendant un minimum de temps.

L’appareil de filtration et la membrane doivent être stérilisés par des moyens appropriés. L’appareil doit être tel que la solution à examiner puisse être introduite et filtrée dans des conditions d’asepsie et doit permettre l’enlèvement de la membrane pour la transférer dans les milieux de culture. Utilisez deux membranes retenant les bactéries et transvasez sur chacune d’elles 10 ml ou la quantité de l’échantillon dilué correspondant à 1 g du produit à examiner, puis filtrez immédiatement. Si nécessaire, diluez l’échantillon préparé conformément aux instructions indiquées ci-dessus de façon à obtenir un nombre présumé de 10 à 100 colonies. Lavez chaque membrane à 3 reprises au moins en filtrant chaque fois 100 ml environ d’un liquide approprié, tel que la solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7,0. Si l’échantillon est constitué par un produit de nature lipidique, utilisez un diluant qui peut contenir un agent tensioactif tel que le polysorbate 20 ou 80. Déposez la membrane destinée principalement au dénombrement des bactéries à la surface d’une plaque de milieu gélosé B et l’autre membrane, destinée principalement au dénombrement des moisissures et levures, à la surface d’une plaque de milieu gélosé C. Faites incuber la plaque de milieu B à 30-35°C et la plaque de milieu C à 20-25°C pendant 5 jours, à moins qu’un délai plus court ne permette d’obtenir un dénombrement plus fiable. Dénombrez les colonies qui se sont développées. Calculez le nombre de microorganismes par gramme ou par millilitre du produit à examiner en précisant si nécessaire le nombre de bactéries d’une part et celui des moisissures et levures d’autre part.

Dénombrement sur plaques de gélose

Bactéries. -- Utilisez :

- des boîtes de Pétri d’un diamètre de 9 cm à 10 cm et introduisez dans chacune d’elles un mélange de 1 ml de l’échantillon préparé pour l’essai et de 15 ml environ de milieu gélosé B liquéfié dont la température n’est pas supérieure à 45°C,
- ou des boîtes de Pétri d’un même diamètre contenant le milieu solidifié et étalez sur la plaque l’échantillon préparé pour l’essai.

Si nécessaire, diluez l’échantillon d’après les indications données afin d’obtenir un nombre présumé de 300 colonies au maximum. Préparez ainsi 2 boîtes de Pétri au moins avec la même dilution. Faites incuber à 30-35°C pendant 5 jours à moins qu’un délai plus court ne permette d’obtenir un dénombrement plus fiable. Dénombrez ensuite les colonies qui se sont développées. Calculez les résultats en utilisant les plaques qui présentent le plus grand nombre de colonies et en considérant que 300 colonies représentent le maximum pour une évaluation satisfaisante.

Moisissure et levures. -- Utilisez :

- des boîtes de Pétri d’un diamètre de 9 cm à 10 cm et introduisez dans chacune d’elles un mélange de 1 ml de l’échantillon préparé pour l’essai et de 15 ml environ de milieu gélosé C liquéfié, dont la température n’est pas supérieure à 45°C,
- ou des boîtes de Pétri d’un même diamètre contenant le milieu solidifié et étalez sur la plaque l’échantillon préparé pour l’essai.

Si nécessaire, diluez l’échantillon d’après les indications données afin d’obtenir un nombre présumé de 100 colonies au maximum. Préparez ainsi 2 boîtes de Pétri au moins avec la même dilution. Faites incuber à 20-25°C pendant 5 jours à moins qu’un délai plus court ne permette d’obtenir un dénombrement plus fiable. Dénombrez les colonies qui se sont développées . Calculez les résultats en utilisant les plaques qui présentent 100 colonies au maximum.

Dénombrement en séries de dilutions

Préparez une série de 12 tubes contenant chacun 9 ml à 10 ml de milieu liquide A. A chacun des 3 premiers tubes, ajoutez 1 ml de l’échantillon dissous, homogénéisé ou dilué à 1 :10 comme indiqué ci-dessus. A chacun des 3 tubes suivants, ajoutez 1 ml d’une dilution de l’échantillon à 1 :100. A chacun des 3 tubes suivants, ajoutez 1 ml d’une dilution à 1 :1 000. A chacun des 3 derniers tubes, ajoutez 1 ml du liquide de dilution. Faites incuber tous les tubes à 30-35°C pendant 5 jours au moins. Les 3 derniers tubes ne doivent présenter aucune croissance microbienne. Si, en raison de la nature du produit à examiner, la lecture des résultats est difficile ou incertaine, préparez une subculture en milieu liquide ou en milieu solide et procédez à la lecture des résultats

après une nouvelle période d'incubation. Déterminez le nombre le plus probable de microorganismes par gramme ou par millilitre du produit à examiner d'après le Tableau I ci-après.

Contrôle de l'efficacité des milieux et contrôle de la validité de la méthode de dénombrement des germes

Si nécessaire, opérez comme suit : dans des tubes contenant le milieu liquide A, ensemencez séparément les souches de microorganismes de référence indiquées ci-après. Faites incuber à 30-35°C pendant 18 h à 24 h. Dans le cas de *Candida albicans*, faites incuber à 20-25°C pendant 48 h.

Staphylococcus aureus	telle que	ATCC 6538 P	(NCIB 8625, CIP 53.156)
	ou	ATCC 6538	(NCIB 9518, CIP 4.83)
Bacillus subtilis	telle que	ATCC 6633	(NCIB 8054, CIP 52.62)
Escherichia coli	telle que	ATCC 8739	(NCIB 8545, CIP 53.126)
Candida albicans	telle que	ATCC 2091	(CIP 1180.79)
	ou	ATCC 10231	(NCPF 3179, CIP 48.72).

Diluez une partie de chaque culture avec la solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7,0 afin d'obtenir des suspensions témoins contenant environ 100 microorganismes viables par millilitre.

Utilisez séparément comme suspensions témoins les suspensions de chaque microorganisme dans l'évaluation des méthodes de dénombrement des germes, si nécessaire, en présence et en l'absence du produit à examiner.

La méthode appliquée doit permettre d'obtenir, pour chaque microorganisme de référence, un nombre de colonies qui peut différer du nombre calculé pour l'inoculum, par un facteur de 10 au plus. Afin de contrôler la stérilité des milieux et du liquide de dilution et l'efficacité de la méthode d'asepsie appliquée, effectuez le dénombrement des germes aérobies viables totaux en utilisant la solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7,0 stérile comme préparation d'essai. Il ne doit se produire aucune croissance microbienne dans cette préparation.

TABLEAU I

Nombre le plus probable de microorganismes

Nombre de tubes dans lesquels une croissance microbienne a été observée dans chaque groupe correspondant à la quantité indiquée du produit à examiner			Nombre le plus probable de microorganismes par gramme ou par millilitre
100 mg ou 0,1 ml par tube	10 mg ou 0,01 ml par tube	1 mg ou 0,001 ml par tube	
3	3	3	> 1 100
3	3	2	1 100
3	3	1	500
3	3	0	200
3	2	3	290
3	2	2	210
3	2	1	150
3	2	0	90
3	1	3	160
3	1	2	120
3	1	1	70
3	1	0	40
3	0	3	95
3	0	2	60
3	0	1	40
3	0	0	23

Si, dans la première colonne, le nombre des tubes dans lesquels une croissance a été observée est égal ou inférieur à 2, le nombre le plus probable de microorganismes par gramme ou par millilitre est susceptible d'être inférieur à 100.

Interprétation des résultats

Lorsqu'une limite est prescrite dans une monographie, elle doit être interprétée comme suit : 10^2 microorganismes, limite maximale d'acceptation : 5×10^2 ; 10^3 microorganismes, limite maximale d'acceptation : 5×10^3, et ainsi de suite.

VIII.10. CONTRÔLE DE LA CONTAMINATION MICROBIENNE DANS DES PRODUITS NON OBLIGATOIREMENT STERILES - SOLUTION ET MILIEUX DE CULTURE RECOMMANDES

La solution et les milieux de culture suivants ont été jugés satisfaisants pour réaliser les essais limites de contamination microbienne prescrits dans la Pharmacopée. D'autres milieux peuvent être utilisés s'ils possèdent des propriétés nutritives et sélectives similaires pour les espèces microbiennes recherchées.

Solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7,0

Phosphate monopotassique	3,56 g	} équivalent
Phosphate disodique dihydraté	7,23 g	} à 0,067 M
Chlorure de sodium	4,30 g	
Peptone de viande ou de caséine	1,0 g	
Eau purifiée	1 000 ml	

0,1 pour cent *m/V* à 1,0 pour cent *m/V* de polysorbate 20 ou 80 peut être ajouté. Procédez à la stérilisation par chauffage à l'autoclave à 121 °C pendant 15 min.

Milieu liquide A (Milieu liquide aux peptones de caséine et de soja)

Peptone pancréatique de caséine	17,0 g
Peptone papaï que de soja	3,0 g
Chlorure de sodium	5,0 g
Phosphate dipotassique	2,5 g
Glucose monohydraté	2,5 g
Eau purifiée	1 000 ml

Ajustez le pH pour qu'il soit de 7,3 ± 0,2 après stérilisation à l'autoclave. Procédez à la stérilisation par chauffage à l'autoclave à 121°C pendant 15 min.

Milieu gélosé B (Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja)

Peptone pancréatique de caséine	15,0 g
Peptone papaï que de soja	5,0 g
Chlorure de sodium	5,0 g
Gélose	15,0 g
Eau purifiée	1 000 ml

Ajustez le pH pour qu'il soit de 7,3 ± 0,2 après stérilisation à l'autoclave. Procédez à la stérilisation par chauffage à l'autoclave à 121°C pendant 15 min.

Milieu gélosé C (Milieu Sabouraud-glucosé-gélosé)

Peptones de viande et de caséine	10,0 g
Glucose monohydraté	40,0 g
Gélose	15,0 g
Eau purifiée	1 000 ml

Ajustez le pH pour qu'il soit de 5,6 ± 0,2 après stérilisation à l'autoclave. Procédez à la stérilisation par chauffage à l'autoclave à 121°C pendant 15 min. Immédiatement avant l'emploi, ajoutez par litre de milieu, 0,10 g de benzylpénicilline sodique et 0,10 g de tétracycline sous forme de solutions stériles. Ces antibiotiques peuvent être remplacés par du chloramphénicol à raison de 50 mg par litre de milieu. Le chloramphénicol doit être ajouté avant la stérilisation à l'autoclave.

Milieu liquide D (Milieu liquide lactosé)

Extrait de viande de bœuf	3,0 g
Hydrolysat pancréatique de gélatine	5,0 g
Lactose	5,0 g
Eau purifiée	1 000 ml

Ajustez le pH pour qu'il soit de 6,9 ± 0,2 après stérilisation à l'autoclave. Procédez à la stérilisation par chauffage à l'autoclave à 121°C pendant 15 min et refroidissez immédiatement.

Milieu d'enrichissement E (Milieu d'enrichissement pour les entérobactéries-Mossel)

Hydrolysat pancréatique de gélatine	10,0 g
Glucose monohydraté	5,0 g
Bile de bœuf désydratée	20,0 g
Phosphate monopotassique	2,0 g
Phosphate disodique dihydraté	8,0 g
Vert brillant	15 mg
Eau purifiée	1 000 ml

Ajustez le pH pour qu'il soit de 7,2 ± 0,2 après chauffage. Chauffez à 100°C pendant 30 min. et refroidissez immédiatement.

Milieu gélosé F (Milieu gélosé à la bile-violet cristallisé-rouge neutre avec glucose)

Extrait de levure	3,0 g
Hydrolysat pancréatique de gélatine	7,0 g
Sels biliaires	1,5 g
Lactose	10,0 g
Chlorure de sodium	5,0 g
Glucose monohydraté	10,0 g
Gélose	15,0 g
Rouge neutre	30 mg
Violet cristallisé	2 mg
Eau purifiée	1 000 ml

Ajustez le pH pour qu'il soit de 7,4 ± 0,2 après chauffage. Chauffez à ébullition ; ne pas chauffer en autoclave.

Milieu liquide G (Milieu liquide de Mac Conkey)

Hydrolysat pancréatique de gélatine	20,0 g
Lactose	10,0 g
Bile de bœuf déshydratée	5,0 g
Pourpre de bromocrésol	10 mg
Eau purifiée	1 000 ml

Ajustez le pH pour qu'il soit de 7,3 ± 0,2 après stérilisation à l'autoclave. Procédez à la stérilisation par chauffage à l'autoclave à 121°C pendant 15 min.

Milieu gélosé H (Milieu gélosé de Mac Conkey)

Hydrolysat pancréatique de gélatine	17,0 g
Peptones de viande et de caséine	3,0 g

SOLUTIONS POUR HEMODIALYSE [2] 1997, 0128

Solutiones ad haemodialysim

DEFINITION

Les solutions pour hémodialyse sont des solutions d'électrolytes à des concentrations voisines de celle du plasma. Le glucose peut entrer dans la formulation.

En raison des grands volumes utilisés, les solutions pour hémodialyse sont généralement préparées par dilution d'une solution concentrée avec de l'eau de qualité appropriée (voir *Eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse (1167)*), par exemple à l'aide d'un dispositif automatique de dosage.

SOLUTIONS CONCENTREES POUR HEMODIALYSE

Les solutions concentrées pour hémodialyse sont préparées et conservées avec des matières premières et une technique qui permettent d'obtenir des solutions dont l'éventuelle contamination microbienne est aussi basse que possible. Dans certaines circonstances, il peut s'avérer nécessaire d'utiliser des solutions stériles.

Au cours de la dilution et de l'emploi de ces solutions, des précautions sont prises pour éviter la contamination microbienne. Les solutions diluées sont utilisées immédiatement après leur préparation.

Les solutions concentrées pour hémodialyse sont conditionnées en :

- récipients en matière plastique, rigides, semi-rigides ou souples,
- récipients en verre.

Deux types de solutions concentrées sont utilisées :

1. **Solutions concentrées avec acétates ou lactates.**

Plusieurs formulations de solutions concentrées sont utilisées. Les concentrations des composants dans les solutions concentrées sont telles, qu'après dilution au volume indiqué, les concentrations des composants par litre se situent généralement dans les limites suivantes :

TABLEAU 128.1

	Exprimé en mmol	Exprimé en mEq
SODIUM	130 - 145	130 - 145
POTASSIUM	0 - 3,0	0 - 3,0
CALCIUM	0 - 2,0	0 - 4,0
MAGNESIUM	0 - 1,2	0 - 2,4
ACETATES OU LACTATES	32 - 45	32 - 45
CHLORURES	90 - 120	90 - 120
GLUCOSE	0 - 12,0	

Les solutions concentrées avec acétates ou lactates sont diluées avant l'emploi.

2. **Solutions concentrées acides**

Plusieurs formulations de solutions concentrées sont utilisées. Les concentrations des composants dans les solutions concentrées sont telles, qu'après dilution au volume indiqué et avant neutralisation par le bicarbonate de sodium, les concentrations des composants par litre se situent généralement dans les limites suivantes :

---
[2] *Pharmacopée Européenne - IIIème édition*

TABLEAU 128.2

	Exprimé en mmol	Exprimé en mEq
SODIUM	80 - 110	80 - 110
POTASSIUM	0 - 3,0	0 - 3,0
CALCIUM	0 - 2,0	0 - 4,0
MAGNESIUM	0 - 1,2	0 - 2,4
ACIDEACETIQUE	2,5 - 10	2,5 - 10
CHLORURES	90 - 120	90 - 120
GLUCOSE	0 - 12,0	

Des solutions de bicarbonate de sodium ou du bicarbonate de sodium solide peuvent être ajoutés immédiatement avant l'emploi jusqu'à une concentration finale maximale de 45 mmol par litre. La solution concentrée de bicarbonate de sodium est fournie dans un récipient séparé. Les solutions concentrées acides et la solution concentrée de bicarbonate de sodium sont diluées et mélangées immédiatement au moment de l'emploi à l'aide d'un dispositif approprié. Du bicarbonate de sodium solide peut également être ajouté à la solution diluée.

IDENTIFICATION

D'après sa composition, la préparation à examiner donne les réactions d'identité suivantes (*2.3.1*) :

- **potassium** : réaction (b) ;
- **calcium** : réaction (a) ;
- **sodium** : réaction (b) ;
- **chlorures** : réaction (a) ;
- **lactates** ;
- **carbonates et bicarbonates** ;
- **acétates** : si la solution ne renferme pas de glucose, utilisez la réaction (b),
  si la solution renferme du glucose, utilisez la méthode suivante : à 5 ml de préparation à examiner, ajoutez 1 ml d'*acide chlorhydrique R* dans un tube à essai muni d'un bouchon et d'un tube coudé ; recueillez par chauffage quelques millilitres de distillat. Sur le distillat, effectuez la réaction (b) des acétates ;
- **magnésium** : à 0,1 ml de *solution de jaune de titane R*, ajoutez 10 ml d'eau R, 2 ml de préparation à examiner et 1 ml d'*hydroxyde de sodium 1 M*. Il apparaît une coloration rose ;
- **glucose** : à 5 ml de préparation à examiner, ajoutez 2 ml de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et 0,05 ml de *solution de sulfate de cuivre R*. La solution est bleue et limpide. Chauffez à ébullition : il se forme un abondant précipité rouge.

ESSAI

Aspect de la solution. La préparation à examiné est limpide (*2.2.1*). Si elle ne renferme pas de glucose, elle est incolore (*Procédé I, 2.2.2*) ; si elle renferme du glucose, elle n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*Procédé I, 2.2.2*).

Aluminium (*2.4.17*). Prélevez 20 ml de préparation à examiner, ajustez à pH 6,0 et ajoutez 10 ml de *solution tampon acétate pH 6,0 R.* La solution satisfait à l'essai limite de l'aluminium (100 µg/l). Utilisez comme solution de référence un mélange de 1 ml de *solution à 2 ppm d'aluminium (Al) R*, de 10 ml de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et de 9 ml d'*eau R* et comme solution à blanc un mélange de 10 ml de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et de 10 ml d'*eau R.*

Volume extractible (*2.9.17*). Le volume mesuré n'est pas inférieur au volume nominal déclaré sur l'étiquette.

Stérilité (*2.6.1*). Si l'étiquette indique que la solution concentrée pour hémodialyse est stérile, celle-ci satisfait également à l'essai de stérilité.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*). Dans la solution diluée pour l'emploi, la concentration maximale admise en endotoxines est de 0,5 U.I. par millilitre.

Pyrogènes (*2.6.8*). Les solutions pour lesquelles un essai validé des endotoxines bactériennes ne peut être effectué, satisfont à l'essai des pyrogènes. Diluez la préparation à examiner avec de l'*eau pour préparations injectables R* jusqu'à la concentration prescrite pour l'emploi. Injectez à chaque lapin, par kilogramme de masse corporelle, 10 ml de solution.

DOSAGE

Déterminez la densité relative (2.2.5) de la solution concentrée et calculez les teneurs respectives en grammes par litre et en millimoles par litre.

Sodium. Effectuez le dosage du sodium par spectrométrie d'absorption atomique (*Procédé II, 2.2.23*).

Solution à examiner. Diluez avec de l'*eau R* une quantité exactement pesée de la préparation à examiner afin d'obtenir une dilution adaptée à l'appareil utilisé.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 200 ppm de sodium (Na) R.*

Mesurez l'absorbance à 589,0 nm en utilisant une lampe à cathode creuse au sodium comme source de radiation et une flamme air-propane ou air-acétylène.

La solution concentrée pour hémodialyse contient au minimum 97,5 pour cent et au maximum 102,5 pour cent de la teneur en sodium (Na) indiqué sur l'étiquette.

Potassium. Effectuez le dosage du potassium par spectrométrie d'absorption atomique (*Procédé I, 2.2.23*).

Solution à examiner. Diluez avec de l'*eau R* une quantité exactement pesée de la préparation à examiner afin d'obtenir une dilution adaptée à l'appareil utilisé. Ajoutez, pour 100 ml de solution diluée, 10 ml d'une solution de *chlorure de sodium R* à 22 g/l.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 100 ppm de potassium (K) R.* Ajoutez, pour 100 ml de solution de référence, 10 ml d'une *solution de chlorure de sodium R* à 22 g/l.

Mesurez l'absorbance à 766,5 nm en utilisant une lampe à cathode creuse au potassium comme source de radiation et une flamme air-propane ou air-acétylène.

La solution concentrée pour hémodialyse contient au minimum 95,0 pour cent et au maximum 105,0 pour cent de la teneur en potassium (K) indiquée sur l'étiquette.

Calcium. Effectuez le dosage du calcium par spectrométrie d'absorption atomique (*Procédé I, 2.2.23*).

Solution à examiner. Diluez avec de l'*eau R* une quantité exactement pesée de la préparation à examiner afin d'obtenir une dilution adaptée à l'appareil utilisé.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 400 ppm de calcium (Ca) R*.

Mesurez l'absorbance à 422,7 nm en utilisant une lampe à cathode creuse au calcium comme source de radiation et une flamme air-propane ou air-acétylène.

La solution concentrée pour hémodialyse contient au minimum 95,0 pour cent et au maximum 105,0 pour cent de la teneur en calcium (Ca) indiquée sur l'étiquette.

Magnésium. Effectuez le dosage du magnésium par spectrométrie d'absorption atomique (*Procédé I, 2.2.23*).

Solution à examiner. Diluez avec de l'*eau R* une quantité exactement pesée de la préparation à examiner afin d'obtenir une dilution adaptée à l'appareil utilisé.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 100 ppm de magnésium (Mg) R.*

Mesurez l'absorbance à 285,2 nm en utilisant une lampe à cathode creuse au magnésium comme source de radiation et une flamme air-propane ou air-acétylène.

La solution concentrée pour hémodialyse contient au minimum 95,0 pour cent et au maximum 105,0 pour cent de la teneur en magnésium (Mg) indiquée sur l'étiquette.

Chlorures totaux. Prélevez une quantité exactement pesée de préparation à examiner correspondant à 60 mg environ d'ions chlorures et complétez à 50 ml avec de l'*eau R*. Ajoutez 5 ml *d'acide nitrique dilué R*, 25,0 ml de *nitrate d'argent 0,1 M* et 2 ml de *phtalate de dibutyle R*, puis agitez. Titrez par le *thiocyanate d'ammonium 0,1 M* en présence de 2 ml de *solution de sulfate ferrique et d'ammonium R2* jusqu'à coloration jaune-rouge.

1 ml de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 3,545 mg de Cl.

La solution concentrée pour hémodialyse contient au minimum 95,0 pour cent et au maximum 105,0 pour cent de la teneur en chlorure (Cl) indiquée sur l'étiquette.

Acétates. Prélevez un volume de préparation à examiner correspond à 0,7 mmol environ d'acétates et ajoutez 10,0 ml *d'acide chlorhydrique 0,1 M*. Titrez par *l'hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume *d'hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 ml d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspondant à 0,1 mmol d'acétates.

La solution concentrée pour hémodialyse contient au minimum 95,0 pour cent et au maximum 105,0 pour cent de la teneur en acétates indiquée sur l'étiquette.

Lactates. Prélevez un volume de préparation à examiner correspondant à 0,7 mmol environ de lactates et ajoutez 10,0 ml d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Ajoutez 50 ml d'*acétonitrile R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (2.2.20). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 ml d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 0,1 mmol de lactates.

La solution concentrée pour hémodialyse contient au minimum 95,0 pour cent et au maximum 105,0 pour cent de la teneur en lactates indiquée sur l'étiquette.

Bicarbonates. Prélevez un volume de préparation à examiner correspondant à 0,1 g environ de bicarbonates. Titrez par l'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de tirage par potentiométrie (2.2.20).

1 ml d'*acide chlorhydrique 0,1 M* correspond à 8,40 mg de $NaHCO_3$.

La solution concentrée pour hémodialyse contient au minimum 95,0 pour cent et au maximum 105,0 pour cent de la teneur en bicarbonates indiquée sur l'étiquette.

Sucres réducteurs (exprimés en glucose anhydre). Dans une fiole conique de 250 ml à col rodé, introduisez un volume de préparation à examiner correspondant à 25 mg de glucose, puis 25,0 ml de *solution cupri-citrique R*. Ajoutez quelques grains de pierre ponce. Fixez un réfrigérant à reflux. Portez à ébullition en 2 min et maintenez à ébullition pendant 10 min exactement. Refroidissez et ajoutez 3 g d'*iodure de potassium R* dissous dans 3 ml d'*eau R* puis, avec précaution et par petites quantités, 25 ml d'une solution d'*acide sulfurique R* à 25 pour cent *m/m*. Titrez par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en présence de *solution d'amidon R* ajoutée en fin de titrage. Effectuez un titrage à blanc dans les mêmes conditions en utilisant 25,0 ml d'*eau R*.

Calculez la teneur en sucres réducteurs exprimée en glucose anhydre ($C_6H_{12}O_6$) à l'aide du tableau 128.3 :

TABLEAU 128.3

Volume de thiosulfate de sodium 0,1 M (ml)	**Glucose anhydre (mg)**
8	19,8
9	22,4
10	25,0
11	27,6

12	30,3
13	33,0
14	35,7
15	38,5
16	41,3

La solution concentrée pour hémodialyse contient au minimum 95,0 pour cent et au maximum 105,0 pour cent de la teneur en glucose indiquée sur l'étiquette.

CONSERVATION

Ne pas conserver à une température inférieure à 4 °C.

ETIQUETAGE

L'étiquette indique :

- la formule de la solution concentrée pour hémodialyse, exprimée en grammes par litre et en millimoles par litre,
- le volume nominal de la solution concentrée pour hémodialyse dans le récipient,
- dans les cas appropriés, que la solution concentrée est stérile,
- les conditions de conservation,
- que la solution concentrée est à diluer au moment de l'emploi,
- le taux de dilution à pratiquer,
- que le volume à utiliser est à mesurer exactement,
- la formule ionique de la solution diluée prête à l'emploi en millimoles par litre,
- que les quantités non utilisées sont à jeter,
- dans les cas appropriés, que du bicarbonate de sodium est à ajouter avant l'emploi.

SOLUTIONS CONCENTREES POUR HEMODIALYSE [3] (EAU POUR DILUTION DES)

Aqua ad concentratas solutiones diluendas haemodialysi

La présente monographie est donnée à titre d'information et de conseil ; elle ne constitue pas une norme opposable.

Les méthodes analytiques décrites et les limites proposées sont destinées à valider le procédé d'obtention d'eau.

DEFINITION

L'eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse est obtenue à partir d'eau potable par distillation, par osmose inverse, par échange d'ions ou par tout autre procédé approprié. Les conditions de préparation, de transfert et de conservation permettent de limiter de risque de contamination chimique et microbienne.

Lorsque de l'eau obtenue par l'une des méthodes décrites ci-dessus n'est pas disponible, de l'eau potable peut être utilisée pour les dialyses à domicile. Dans ce cas, il convient de tenir compte de sa composition chimique, qui varie considérablement d'une localité à l'autre, et de procéder aux ajustements nécessaires de la teneur en ions pour que la composition finale de la solution diluée corresponde à l'usage prévu.

Il convient également de prendre en considération la présence éventuelle de résidus provenant du traitement de l'eau (par exemple chloramines) et d'hydrocarbures halogénés volatils

Les méthodes suivantes peuvent être utilisées pour surveiller la qualité de l'eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse, pour déterminer la composition chimique et/ou détecter la présence de contaminants éventuels, avec les limites qu'il est suggéré de respecter.

CARACTERES

Liquide limpide, incolore et insipide.

ESSAI

Acidité ou alcalinité. A 10 ml d'eau à examiner récemment bouillie et refroidie dans un ballon de verre borosilicaté, ajoutez 0,05 ml de *solution de rouge de méthyle R*. La solution n'est pas colorée en rouge. A 10 ml d'eau à examiner, ajoutez 0,1 ml de *solution de bleu de bromothymol R1*. La solution n'est pas colorée en bleu.

Substances oxydables. Chauffez à ébullition pendant 5 min. un mélange de 100 ml d'eau à examiner, de 10 ml d'*acide sulfurique dilué R* et de 0,1 ml de *permanganate de potassium 0,02 M*. La solution reste légèrement colorée en rose.

Chlore total disponible. Dans un tube à essai (*A*) de 125 ml, introduisez successivement 5 ml de *solution tampon pH 6,5 R*, 5 ml de *solution de sulfate de diéthylphénylènediamine R* et 1 g d'*iodure de potassium R*. Dans un second tube à essai (*B*) de 125 ml, introduisez 5 ml de *solution tampon pH 6,5 R* et 5 ml de *solution de sulfate de diéthylphénylènediamine R*. Aussi simultanément que possible, ajoutez dans le tube *A* 100 ml d'eau à examiner et dans le tube *B* une solution témoin préparée de la façon suivante : à 1 ml d'une solution d'*iodate de potassium R* à 0,01g/l, ajoutez 1 g d'*iodure de potassium R* et 1 ml d'*acide sulfurique dilué R* ; laissez reposer pendant 1 min, puis ajoutez 1 ml de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et complétez à 100 ml avec de l'*eau R*. Le mélange obtenu avec l'eau à examiner n'est pas plus fortement coloré que le mélange obtenu avec la solution témoin (0,1 ppm).

---

[3] *Pharmacopée Européenne - IIIème édition*

Chlorures (*2.4.4*). Prélevez 1 ml d'eau à examiner et complétez à 15 ml avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures (50 ppm).

Fluorures. A 50 ml d'eau à examiner, ajoutez successivement et en mélangeant après chaque addition, 10 ml de *solution tampon succinate pH 4,6 R*, 10 ml de *solution d'acide aminométhylalizarinediacétique R*, 5 ml d'une solution *de nitrate de lanthane R* à 0,4 g/l et 20 ml d'*acétone R*. Complétez à 100 ml avec de l'*eau R*. Laissez reposer à l'obscurité pendant 1 h. La solution n'est pas plus fortement colorée qu'un témoin préparé simultanément et dans les même conditions, à partir d'un mélange de 1 ml de *solution à 10 ppm de fluorure (F) R* et de 49 ml d'*eau R* (0,2 ppm).

Nitrates. Prélevez 2 ml d'eau à examiner et complétez à 100 ml avec de *l'eau exempte de nitrate R*. Dans un tube à essai placé dans de l'eau glacée, introduisez 5 ml de cette solution, 0,4 ml d'une *solution de chlorure de patassium R* à 100 g/l et 0,1 ml de *solution de diphénylamine R*, puis goutte à goutte et en agitant, 5 ml *d'acide sulfurique R*. Placez le tube au bain-marie à 50°C. Après 15 min, s'il apparaît une coloration bleue, celle-ci n'est pas plus intense que celle d'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions à partir d'un mélange de 0,1 ml de *solution à 2 ppm de nitrate* (NO_3) *R* et de 4,9 ml *d'eau exempte de nitrate R* (2 ppm).

Sulfates (*2.4.13*). Prélevez 3 ml d'eau à examiner et complétez à 15 ml avec l'*eau distillée R*. La solution satisfait à l'essai limite des sulfates (50 ppm).

Aluminium (*2.4.17*). A 400 ml d'eau à examiner, ajoutez 10 ml de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 100 ml d'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite de l'aluminium (10 µg/l). Utilisez comme solution de référence un mélange de 2 ml de *solution à 2 ppm d'aluminium (Al) R*, de 10 ml de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et de 98 ml d'*eau R* et comme solution à blanc un mélange de 10 ml de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et de 100 ml d'*eau R*.

Ammonium. Placez 20 ml d'eau à examiner dans un tube dont le fond est transparent et plat, ajoutez 1 ml de *solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium R*. Après 5 min., La solution n'est pas plus fortement colorée qu'une solution témoin préparée simultanément et dans les mêmes conditions, à partir d'un mélange de 4 ml de *solution à 1 ppm d'ammoniaque* (NH_4) *R* et de 16 ml *d'eau exempte d'ammonium R* (0,2 ppm). Examinez les solutions dans l'axe vertical du tube.

Calcium. Déterminez la teneur en calcium par spectrométrie d'absorption atomique (*Procédé I, 2.2.23*).

Solution à examiner. Utilisez l'eau à examiner.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence (1 ppm à 5 ppm) à partir de la *solution à 400 ppm de calcium (Ca) R.*

Mesurez l'absorbance à 422,7 nm en utilisant une lampe à cathode creuse au calcium comme source de radiation et une flamme oxydante air-acétylène.

L'eau à examiner ne contient pas plus de 2 ppm de Ca.

Magnésium. Déterminez la teneur en magnésium par spectrométrie d'absorption atomique (*Procédé I, 2.2.23*).

Solution à examiner. Prélevez 10 ml d'eau à examiner et complétez à 100 ml avec de l'*eau distillée R*.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence (0,1 ppm à 0,5 ppm) à partir de la *solution à 100 ppm de magnésium (Mg) R.*

Mesurez l'absorbance à 285,2 nm en utilisant une lampe à cathode creuse au magnésium comme source de radiation et une flamme oxydante air-acétylène.

L'eau à examiner ne contient pas plus de 2 ppm de Mg.

Mercure. Déterminez la teneur en mercure par spectrométrie d'absorption atomique (*Procédé I 2.2.23*).

Solution à examiner. Lors du prélèvement, ajoutez 5 ml d'*acide nitrique R* par litre d'eau à examiner. Dans un récipient en verre boro-silicaté de 50 ml à bouchon rodé, introduisez 20 ml d'eau à examiner et ajoutez 1 ml d'*acide nitrique dilué R*. Agitez. Ajoutez 0,3 ml d'*eau de brome R1*. Bouchez. Agitez, puis chauffez le récipient bouché à 45°C pendant 4 h. Laissez refroidir. Si la solution n'est pas colorée en jaune, ajoutez 0,3 ml d'*eau de brome R1* et chauffez de nouveau à 45°C pendant 4 h. Ajoutez 0,5 ml d'une *solution de chlorhydrate d'hydroxylamine R* à 10 g/l récemment préparée. Agitez et laissez reposer pendant 20 min.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence en traitant comme il est indiqué ci-dessus pour l'eau à examiner, des solutions (0,000 5 ppm à 0,002 ppm de mercure) obtenues extemporanément par dilution de la *solution à 1 000 ppm de mercure (Hg) R* avec une solution d'*acide nitrique dilué R* à 5 pour cent *V/V.*

A une prise d'essai d'un volume approprié à l'appareillage utilisé, ajoutez une quantité de *solution de chlorure stanneux R2* correspondant au 1/5 de ce volume. Ajoutez immédiatement le système d'entraînement du mercure sous forme de vapeurs. Attendez 20 s puis faites passer un courant d'*azote R*, comme gaz vecteur.

Mesurez l'absorbance à 253,7 nm en utilisant une lampe à cathode creuse au mercure ou une lampe à décharge comme source de radiation et, comme dispositif d'atomisation, un système sans flamme permettant d'entraîner le mercure sous forme de vapeurs froides.

L'eau à examiner ne contient pas plus de 0,001 ppm de Hg.

Métaux lourds (*2.4.8*). Dans une capsule de verre, chauffez au bain-marie 150 ml d'eau à examiner jusqu'à réduction du volume à 15 ml. 12 ml de la solution satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (0,1 ppm). Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R.*

Potassium. Déterminez la teneur en potassium par spectrométrie d'émission atomique (*Procédé I, 2.2.22*).

Solution à examiner (a). Prélevez 50,0 ml d'eau à examiner et complétez à 100 ml avec de l'*eau distillée R*. Effectuez une première détermination sur cette solution. Si la teneur en potassium est supérieur à 0,75 mg par litre, diluez au préalable l'eau à examiner avec de l'*eau distillée R*.

Solution à examiner (b). Prélevez 50,0 ml d'eau à examiner, ou si nécessaire, d'eau à examiner diluée comme il est prévu pour la préparation de la solution à examiner (a). Ajoutez 1,25 ml de *solution à 20 ppm de potassium (K) R* et complétez à 100,0 ml avec de l'*eau distillée R*.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence (0 ppm ; 0,25 ppm ; 0,50 ppm ; 0,75 ppm ; 1 ppm) à partir de la *solution à 20 ppm de potassium (K) R.*

Mesurez l'intensité émise à 766 nm.

Calculez la teneur en potassium de l'eau en parties par million à l'aide de l'expression :

$$\frac{p \times n_1 \times 0,5}{n_2 - n1}$$

p = facteur de dilution utilisé pour la préparation de la solution à examiner (a)
n_1 = valeur mesurée avec la solution à examiner (a)
n_2 = valeur mesurée avec de la solution à examiner (b)

L'eau à examiner ne contient pas plus de 2 ppm de K.

Sodium. Déterminez la teneur en sodium par spectrométrie d'émission atomique (*Procédé I, 2.2.22*).

Solution à examiner. Utilisez l'eau à examiner. Si la teneur en sodium est supérieure à 10 mg par litre, diluez avec de l'*eau distillée R* afin d'obtenir une concentration adaptée à l'appareillage utilisé.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence (0 ppm ; 2,5 ppm ; 5,0 ppm ; 7,5 ppm ; 10 ppm) à partir de la *solution à 200 ppm de sodium (Na) R.*

Mesurez l'intensité émise à 589 nm.

L'eau à examiner ne contient pas plus de 50 ppm de Na.

Zinc. Déterminez la teneur en zinc par spectrométrie d'absorption atomique (*Procédé I, 2.2.23*). Utilisez un matériel de prélèvement et d'analyse exempt de zinc ou qui n'est pas susceptible de céder du zinc dans les conditions d'utilisation.

Solution à examiner. Utilisez l'eau à examiner.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence (de 0,05 ppm à 0,15 ppm de zinc) à partir de la *solution à 100 ppm de zinc (Zn) R.*

Mesurez l'absorbance à 213,9 nm en utilisant une lampe à cathode creuse au zinc comme source de radiation et une flamme oxydante air-acétylène.

L'eau à examiner ne contient pas plus de 0,1 ppm de Zn.

Contamination microbienne (*2.6.12*). L'eau à examiner ne contient pas plus de 10^2 microorganismes par millilitre.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*). La concentration maximale admise en endotoxines est de 0,25 U.I. par millilitre.

EAUX POUR HEMODIALYSE [4]

Le secrétaire d'Etat auprès du ministre des affaires sociales et de la solidarité nationale, porte-parole du gouvernement, chargé de la santé,
à
Messieurs les commissaires de la République des régions, directions régionales des affaires sanitaires et sociales (pour information) ; Messieurs les commissaires de la République des départements, direction départementales des affaires sanitaires et sociales (pour exécution).

La présente circulaire a pour objet de vous donner des instructions techniques concernant l'installation, le fonctionnement et la surveillance d'une unité de traitement d'eau utilisée en hémodialyse, quel que soit le type de soins adopté à domicile ou en centre.
Elle se réfère aux travaux et aux recommandations de la commission nationale d'hémodialyse et de transplantation et son application doit permettre d'assurer aux patients la plus grande sécurité possible, quant à la qualité chimique et microbiologique de l'eau utilisée pour cette thérapeutique, dans l'état actuel de nos connaissances.

I - Recommandations relatives à l'installation d'une unité de traitement d'eau pour hémodialyse.

Habituellement, l'eau du réseau urbain doit être traitée pour être utilisable en hémodialyse.
L'adoucissement, la déminéralisation et l'osmose inverse sont des méthodes éprouvées pour le traitement de l'eau. L'utilisation combinée et rationnelle de ces techniques permet d'obtenir une eau conforme aux recommandations de la Pharmacopée française.

1° Les composants.
Un système d'adoucissement à régénération automatique et à contrôle continu de la dureté de l'eau traitée est recommandé. La régénération sera effectuée au moyen de Nacl prévu à cet effet.
Un système de déminéralisation à lits mélangés sera préféré au déminéraliseur à lits séparés pour des raisons de manipulation d'acide entraînés par les autres méthodes. Vous veillerez à ce que les résines utilisées soient au moins de qualité alimentaire et réservées à l'usage médical, en particulier au moment de la régénération. La résistivité de l'eau produite par cette méthode devra être surveillée et contrôlée en ligne et en continu ; elle doit être supérieure ou égale de Ohm/cm.
Le système d'osmose inverse sera alimenté avec une eau prétraitée (filtration, adoucisseur, déchloruration par charbons actifs, etc...) pour augmenter son efficacité et sa durée de vie. Son fonctionnement sera surveillé et contrôlé en ligne et en continu par la mesure du débit et de la résistivité différentiels à l'entrée et à la sortie de l'osmoseur.
Des filtres à porosité échelonnée de 25 N à 0,20 N et des filtres à charbon activité sont prévus pour éliminer les particules et les substance organiques et les minéraux présentés dans l'eau du réseau urbain ou relarguées par les résines échangeuses d'ions. Dans certain cas, une élimination préalable des colloï des sera nécessaire. Il est souhaitable que ces filtres soient équipés de système de contrôle de leur colmatage (manomètre...).

2° Stockage de l'eau.
Si dans certains cas il peut paraître nécessaire de prévoir un stockage de l'eau pour assurer les séances de dialyse en cours et en cas de défaillance du système de traitement, il devra être préféré de manière à éviter toute stagnation d'eau d'utiliser des procédés de recirculation permanente ou de brassage (cuves anaérobies étanches à l'air).

3° Des alarmes sonores et visuelles sont prévues pour signaler tout dysfonctionnement de la centrale de traitement d'eau. La dureté et la résistivité de l'eau traitée ainsi que les débits et les pressions sont des paramètres de fonctionnement à surveiller en ligne et en continu. Le report d'alarmes au niveau du local de traitement des patients sera prévu au cas où la centrale de traitement d'eau se trouve dans une pièce excentrée. Dans la mesure du possible les effets de ces alarmes devraient permettre de maintenir la qualité de l'eau distribuée à chaque instant (mise à l'égout en cas d'eau dure).

---
[4] ***Circulaire DGS/38/DH/4D*** *de 1986 relative au traitement de l'eau pour hémodialyse.*

4° Les matériaux entrant en contact avec l'eau traitée ne doivent pas réagir physiquement ou chimiquement avec elle (PVC, inox, à l'exclusion de tous métaux de type cuivre, al.).

5° Le circuit hydraulique du réseau de traitement et de distribution d'eau doit être en circulation permanente de configuration linéaire. Il ne doit comporter en aucun cas ni de « bras mort », ni de réseau parallèle, ni de parties transparentes à la lumière.

6° Les canalisations d'évacuation de tous les circuits (traitement d'eau, générations de dialyse) doivent avoir une section et une pente d'écoulement suffisantes (au moins 10 pour 1000) et une rupture de charge pour éviter tout engorgement et pour prévenir toute possibilité de flux rétrograde.

Toutes ces recommandations (soient 1 à 6) s'appliquent aussi bien à la dialyse à domicile qu'à la dialyse en centre.

7° Le choix de l'équipement doit tenir compte, en particulier, des variations saisonnières de la composition de l'eau distribuée et des conditions géographiques propres car elles peuvent avoir pour conséquence, la production d'une eau de qualité non conforme aux normes prévues. Ces variations peuvent être prévisibles par l'étude de la composition de l'eau distribuée au cours des années antérieures. Ainsi, l'eau du réseau urbain qui alimentera le centre d'hémodialyse ou les sites d'implantations du traitement à domicile doit être analysée au préalable pour déterminer l'adéquation des équipements et leur capacité à produire une eau conforme à la réglementation et/ou aux spécifications.

Le pharmacien doit s'assurer à la mise en service de la centrale de traitement que la qualité de l'eau traitée est conforme à la réglementation en vigueur et aux spécifications supplémentaires éventuelles du médecin. Il doit également vérifier en cours de fonctionnement que la qualité de l'eau traitée est maintenue au niveau de qualité désirée. Le responsable des services techniques doit s'assurer à la mise en œuvre de la centrale de traitement que le fonctionnement est bien conforme aux spécifications prévues par la présente circulaire.

II - Recommandations relatives au fonctionnement d'une unité de traitement d'eau pour hémodialyse.

Le schéma de l'unité des traitements doit être fourni par l'installateur accompagné d'un manuel opératoire précisant le mode d'emploi, les procédures de maintenance et les modalités de désinfection.

Dès la mise en service d'une unité de traitement d'eau et pour une période d'observation de 6 mois :

a) Le contrôle bactériologique de l'eau traitée et du dialysat doit être mensuel en centre et selon les possibilités et les problèmes particuliers à domicile.

Cette fréquence permet d'identifier précisément des erreurs de conception facilement remédiables. Lorsque le nombre de bactéries par millilitre d'eau ou de dialysat dépasse le niveau admissible, les prélèvements doivent être effectués de manière répétée et à différent points du réseau pour déterminer la cause de la contamination et y remédier puis mettre en œuvre une procédure de désinfection de la centrale. Lorsqu'un incident clinique à type de réactions pyrogéniques ou allergiques, ou une septicémie se manifeste, un prélèvement d'eau et de dialysat doit être effectué pour essayer de déterminer leur étiologie.

b) Le contrôle chimique de l'eau du réseau urbain et de l'eau traitée doit être mensuel en centre et selon les possibilités et les problèmes particuliers à domicile. Cette fréquence est nécessaire pour mettre en évidence les fluctuations éventuelles de la qualité de l'eau produite. Les résultats obtenus permettront d'une part de fixer la fréquence des contrôles et d'autre part d'identifier les éléments présents à des taux stables et acceptables qui seront contrôlés moins fréquemment.

La désinfection de circuit hydraulique de la centrale de traitement d'eau doit être effectuée impérativement en dehors des horaires de traitement des patients. Le contrôle des taux résiduels de désinfectant après rinçage du circuit hydraulique doit être effectué avant la mise en service de la centrale de traitement d'eau.

La désinfection du circuit d'évacuation doit être effectuée régulièrement pour prévenir tout risque de contamination rétrograde du circuit de dialysat.

Les produits chimiques introduits dans le réseau en vue de sa désinfection, doivent être des substances facilement éliminées par simple rinçage à l'eau. Des méthodes de contrôle de l'absence de ces produits, fiables et faciles d'emploi, doivent être utilisées et régulièrement évaluées.

Après cette période d'observation de 6 mois, la fréquence des contrôles de la qualité chimique et microbiologique de l'eau pour hémodialyse est de 2 fois par an au minimum en fonctionnement normal. Cette fréquence permet de contrôler le bon fonctionnement de l'unité de traitement d'eau.

Toute intervention sur le circuit de l'unité de traitement doit être suivie d'une désinfection de cette unité.

III - Programme de contrôle et de surveillance d'une unité de traitement d'eau pour hémodialyse.

Un programme de contrôle dès la réception de l'installation et de surveillance du fonctionnement de l'unité de traitement d'eau sera établi en collaboration avec le pharmacien et/ou le médecin et l'ingénieur biomédical de l'établissement.

Les paramètres de fonctionnement doivent être relevés quotidiennement et consignés dans un livre de bord (par exemple : volumes d'eau bruts consommée, volume d'eau traitée produite, débits, pressions, résistivités, etc...).

Le contrôle chimique et microbiologique de la qualité de l'eau sera effectué périodiquement selon une fréquence minimum recommandée plus haut ou à la demande du médecin responsable.

Les résultats seront consignés dans le livre de bord.

Les interventions de maintenance précitées et correctes doivent également être inscrites dans le livre de bord.

Un manuel opératoire, fourni par l'installateur, doit se trouver en permanence à la disposition des utilisateurs.

L. **595.2** *Gestion*

La gérance d'une pharmacie à usage intérieur est assurée par un pharmacien. Il est responsable du respect de celles des dispositions du présent livre ayant trait à l'activité pharmaceutique.
Les pharmaciens exerçant au sein d'une pharmacie à usage intérieur doivent exercer personnellement leur profession. Il peuvent se faire aider par des personnes autorisées au sens de la section 3 chapitre 1[er] du présent titre.
La pharmacie à usage intérieur est notamment chargée :

- d'assurer, dans le respect des règles qui régissent le fonctionnement de l'établissement, la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 512, ainsi que des dispositifs médicaux stériles ;
- de mener ou de participer à toute action d'information sur ces médicaments, matériels, produits ou objets, ainsi qu'à toute action de promotion et d'évaluation de leur bon usage, de contribuer à leur évaluation et de concourir à la pharmacovigilance et à la matériovigilance ;
- de mener ou de participer à toute action susceptible de concourir à la qualité et à la sécurité des traitements et des soins dans les domaines relevant de la compétence pharmaceutique.

Ces dispositions s'appliquent à la Pharmacie centrale des armées dans le cadre de préparations nécessaires aux besoins spécifiques des armées en l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée citées au 2° et au 4° de l'article L. 511.1.

L. **512** *Modifié par la loi n° 92.1279 du 8 Décembre 1992* *Rôle des pharmaciens*

Sont réservées aux pharmaciens, sauf les dérogations prévues aux articles L. 594, L. 596, L. 597, L. 660 et L. 662 du présent livre :

1°) La préparation des médicaments destinés à l'usage de la médecine humaine ;
2°) La préparation des objets de pansements et de tous articles présentés comme conformes à la pharmacopée, la préparation des insecticides et acaricides destinés à être appliqués sur l'homme, la préparation des produits destinés à l'entretien ou l'application des lentilles oculaires de contact, ainsi que la préparation des produits et réactifs conditionnés en vue de la vente au public et qui, sans être visés à l'article L. 511 ci-dessus, sont cependant destinés au diagnostic médical ou à celui de la grossesse ;
3°) La préparation des générateurs, trousses ou précurseurs mentionnés à l'article L. 511.1 ;
4°) La vente en gros, la vente au détail et toute dispensation au public des médicaments, produits et objets mentionnés aux 1°, 2° et 3° ci-dessus ;
5°) La vente des plantes médicinales inscrites à la pharmacopée sous réserve des dérogations établies par décret ;
6°) La vente au détail et toute dispensation au public des huiles essentielles dont la liste est fixée par décret ainsi que de leurs dilutions et préparations

ne constituant ni des produits cosmétiques ou d'hygiène corporelle, ni des produits à usage ménager, ni des denrées ou boissons alimentaires ;

7°) La vente au détail et toute dispensation au public des aliments lactés diététiques pour nourrissons et des aliments de régime destinés aux enfants du premier âge (moins de quatre mois), dont les caractéristiques sont fixées par arrêté conjoint du ministre chargé de la santé et du ministre chargé de la consommation.

La fabrication et la vente en gros des drogues simples et des substances chimiques destinées à la pharmacie sont libres à condition que ces produits ne soient jamais délivrés directement aux consommateurs pour l'usage pharmaceutique et sous réserve des règlements particuliers concernant certain d'entre eux.

EAU POUR HEMODIALYSE ET HEMOFILTRATION [5]

Jusque vers les années 70, la nécessité de traiter l'eau de ville destinée à l'hémodialyse (HD) n'apparaissait pas comme une priorité. Mais l'évolution très rapide des techniques permettant d'allonger considérablement l'espérance de vie des dialysés, les phénomènes d'accumulation au long cours des substances véhiculées par l'eau de ville sont apparus.

Au cours d'une séance d'HD, le sang du patient est exposé à 30 fois plus d'eau que n'en ingère un individu non insuffisant rénal (IR) : soit en environ 2 ans d'HD, le volume ingéré pendant toute une vie.

Le bain de dialyse est préparé au sein de générateurs dont les circuits délicats seraient rapidement entartrés ou altérés par une « eau du robinet ».

1. TOXICITE DES CONTAMINANTS DE L'EAU POUR HD

Les contaminants connus à ce jour sont classiquement répartis en 3 groupes.

1.1. Contaminants inorganiques solubles

1.1.1. Les cations

- **Sodium et potassium**

Le sodium et le potassium, qui peuvent être relargués en quantité importante par les résines échangeuses d'ions saturées, sont à l'origine d'accidents gravissimes : HTA, oedème pulmonaire, vomissements, confusion, tachycardie, tachypnée, coma et mort.

Sodium : Norme Pharmacopée Française Xème édition (Ph F X ed.) : 50 mg/l (2175 mmol/l)
Seuil limite de toxicité : 300 mg/l (13 050 mmol/l)
Potassium : Norme Ph F Xème ed. : 2 mg/l (51.2 mmol/l)

- **Calcium et magnésium**

Le calcium et le magnésium sont responsable du syndrome de « l'eau dure », caractérisé par nausées, vomissements, flush, hyper ou hypotension, myalgie...

Calcium : Norme Ph F Xème ed. : 2mg/l (0.050 mmol/l)
Seuil limite de toxicité : 88 mg/l (2.2 mmol/l)
Magnésium : Norme Ph F Xème ed. : 2 mg/l (0.082 mmol/l)

1.1.2. Les anions

- **Chlore**

Le chlore, sous forme minérale (hypochlorite) ou organique (chloramines) dénature l'hémoglobine, provoquant hémolyse, anémie hémolytique et méthémoglobinémie. Le risque est permanent car les services sanitaires municipaux peuvent être obligés de surcharger en chlore l'eau du réseau.

Norme Ph F Xème ed. : 0.1 mg/l (2.82 mmol/l)
Seuil limite de toxicité : 0.25 mg/l (7.05 mmol/l)

- **Fluor**

Le fluor est souvent additionné à l'eau de ville en prévention des caries dentaires. Il est un des contaminants les plus difficile à maîtriser. Les patients sont exposés à un risque d'ostéomalacie, ostéoporose et autres maladies osseuses. Les normes sont très sévères.

[5] *Dossier du CNIMH - 1992*

Norme Ph F Xème ed. : 0.5 mg/l
Seuil limite de toxicité : 1 mg/l

- **Nitrates**

Les nitrates ont pour principale origine les engrais. Métabolisés en nitrites, ils sont responsables de méthémoglobinémie accompagnée de cyanose, hypotension et nausées.

Norme Ph F Xème ed. : 10 mg/l
Seuil limite de toxicité 21 mg/l d'azote. Le seuil limite n'a pas été clairement défini pour les nitrates, il semble proche des normes Ph F Xème ed.

- **Sulfates**

Les sulfates, en forte concentration, peuvent attaquer les canalisations et provoquer ainsi une surenchère toxique, associant leur propre toxicité (nausées, vomissements, acidose métabolique) à celle des métaux lourds cédés par les conduits.

Norme Ph F Xème ed. : 50 mg/l (0.5 mmol/l)
Seuil limite de toxicité : 200 mg/l (2.1 mmol/l)

- **Phosphates**

Le taux de phosphates dans les eaux de ruissellement est en général plus élevé en milieu rural qu'en milieu urbain (engrais). Il peut être artificiellement augmenté en raison de la présence de dérivés des polyphosphates utilisés dans le traitement de l'eau potable.
Une hyperphosphatémie est observée chez les IR. La limite admissible dans l'eau pour HD est très inférieure à la limite toxique, afin de favoriser le passage dans le bain de dialyse des phosphates.

Norme Ph F Xème ed. : 5 mg/l
Seuil limite de toxicité : 95 mg/l

- **Aluminium**

L'aluminium est présent en quantité non négligeable dans l'eau de ville comme agent de floculation. Il à provoqué, chez les malades en HD, de nombreuses démences et encéphalopathies fatales avant d'être incriminé.

Norme Ph F Xème ed. : 30 µg/l
Norme Européenne : 10 µg/l
Seuil limite de toxicité : 60 µg/l

- **Cuivre**

Le cuivre peut être cédé par les canalisations et les générateurs pour HD sous l'action de l'eau acide. Il peut conduire à des nausées, maux de tête, frissons, hépatopathies et hémolyses fatales.

Pas de norme spécifique
Seuil limite de toxicité : 0.49 mg/l (0.0077 mmol/l)

- **Zinc**

Le zinc peut provenir des canalisations dites en « acier inoxydable », sous l'action de l'eau acide. Il provoque nausées, vomissement, fièvre et anémie.

Norme Ph F Xème ed. : 0.05 mg/l (0.765 mmol/l)
Seuil limite de toxicité : 0.2 mg/l

- **Oligoéléments**

D'autres oligoéléments, tels le cadmium, le manganèse, le strontium et le fer s'accumulent dans les tissus des hémodialysés. Les répercussions cliniques n'en sont pas encore connues. La population des dialysés est une population très étudiée, mais tout phénomène observé n'est pas obligatoirement négatif. Ainsi, un individu considéré comme bien portant, et d'espérance de vie normale, accumule diverses substances « étrangères », non transformables et non rejetables.

1.1.3. Ammoniaque

Les eaux naturelles, particulièrement les eaux de surface peuvent contenir de 0.2 à 0.5 mg/l d'ammoniaque. La pluie et la neige peuvent en contenir naturellement jusqu'à 10 mg/l. La présence de quantités importantes d'ammoniaque est souvent l'indice d'une contamination par des rejets d'origine humaine (20 à 30 mg/l dans les eaux usées urbaines ou industrielles, 20 à 4 000 mg/l dans les effluents d'usine d'engrais). Une eau qui renferme plus de 0.5 mg/l d'ammoniaque est suspectée de pollution.
La présence d'ammoniaque n'a jamais été à l'origine d'incident chez le dialysé. Elle peut surtout entraîner le développement de germes.

Norme Ph F Xème ed. : 0.2 mg/l
Seuil indicateur de pollution : 0.5 mg/l

1.2. Contaminants organiques solubles

Le rôle des chloramines a déjà été évoqué plus haut.

Les matières organiques communes dans l'eau sont les acides humiques et fulviques issus de la dégradation de la matière végétale. Habituellement présentes sous forme de colloïdes, elles ont un pouvoir colmatant considérable, renforcé par leur capacité à chélater des métaux naturels polyvalents tels le fer, l'aluminium et la silice, eux-mêmes aptes à former des hydroxydes polymérisés colloïdaux.

La maîtrise de cette catégorie de contaminants pose aux techniciens de maintenance des installations d'HD des problèmes aigus lorsque les capacités de traitement des usines du réseau de ville sont saturées.
Les eaux de surface non polluées, mais non traitées, contiennent 5 à10 mg/l de matière organique totale ; après traitement (filtration, coagulation, floculation), ce taux peut descendre de 0.5 à 1.5 mg/l.
Les eaux de forage ont normalement un taux en dessous de mg/l car elles sont filtrées par les sols.
Néanmoins une fraction de faible poids moléculaire de ces contaminants organiques (moins de 200 Da) subsiste dans l'eau pour HD, même après passage sur les cartouches de charbon actif et module d'osmose inverse. A ce jour la présence de ces substances ne semble pas préoccupante.

1.3. Bactéries et substances pyrogènes

Bactéries, virus, organismes inférieurs sont inévitablement présents dans l'eau, même traitée par HD. Les bactéries vivantes ne peuvent franchir une membrane de dialyse basse perméabilité intacte (attention, il y a un risque de passage avec les membranes à haute perméabilité). Ce n'est donc pas la bactériémie mais la diffusion à travers le dialyseur d'agrégats moléculaires pyrogènes que redoutent les cliniciens. En effet, pour une seule bactérie révélée vivante et revivifiable en laboratoire après prélèvement de l'eau, il est couramment décompté 50 à 500 bactéries mortes circulantes, et un grand nombre de biofilm tapissant le circuit de production d'eau.

La probabilité de formation d'un biofilm au cours du temps est dépendante de :

- la contamination bactérienne et planctonique,
- l'adhésivité des bactéries,
- la rugosité ou le polissage des tuyauteries,
- la capacité du micro-organisme à stationner, fonction directe le la turbulence hydraulique,
- la disponibilité de certains nutriments : extraits carbonés de minéraux des plastiques, joints, particules divers, oxygène dissout...

La production d'eau pour HD et surtout pour HDF, doit évoluer vers les procédures inspirées des « Bonnes Pratiques de Fabrication pharmaceutique de produits stériles », ce qui inclut des nettoyages et des désinfections rapprochées.

Norme Ph F Xème ed. : < 200 germes/ml (une nouvelle norme Pharmacopée, <100 germes et recherche de pyrogène, va être publiée).

Le seuil maximal dans les réseaux d'eau potable est de 100 germes/ml à 20°C. Il est souhaitable que les critères d'exigence pour un réseau d'HD soient au moins aussi sévères que pour un réseau de distribution de ville. Et ce d'autant plus que certaines chaînes de production d'eau pour HD permettent actuellement, sans maintenance lourde, des niveaux moyens de contamination de 1 à 10 germes/100 ml.

Le complément de ce dénombrement bactérien est la détermination de la teneur en pyrogènes. En l'absence de norme, il faut exiger le taux le plus faible, voire son absence. Les installations des années passées ne peuvent garantir l'apyrogénéité. Par contre, les installations récentes, performantes quant à la lutte contre la colonisation bactérienne permettent de produire une eau qualifiée d'apyrogène qui doit être le but recherché. Il ne faut cependant pas confondre (et cela a été l'objet d'une large polémique dans la littérature) le caractère réellement apyrogène d'une eau par absence de pyrogène, d'un résultat négatif dû à un test inadapté.

2. PRODUCTION DE L'EAU POUR HD ET HF

La qualité de l'eau produite pour dilution des solutions concentrées pour HD doit être constante quelles que soient les variations saisonnière ou accidentelles de l'eau de ville. Pour ce faire, différents procédés peuvent être choisis et combinés. Il s'agit de :

- microfiltration,
- utilisation d'adoucisseurs,
- filtration sur charbon activé,
- déionisation ou échange d'ions,
- osmose inverse,
- ultrafiltration.

2.1. Microfiltration

Elle permet une stérilisation de l'eau.

Elle est utilisée pour réaliser une séparation liquide-solide afin de protéger les installations d'ultrafiltration, d'osmose inverse et les générateurs de dialyse qui sont très sensibles au pouvoir colmatant de l'eau qui les alimente.
Il s'agit d'un simple tamisage. Les cartouches de filtration sont caractérisées par leur seuil de rétention ainsi que par le taux de perte de charge qu'elles génèrent.

Une fois cette valeur dépassée, la cartouche doit être remplacée, le fabricant mentionnant alors une perte de charge incompatible avec un bon fonctionnement.
Le principal problème de cette technique, simple, est la contamination bactérienne des filtres. La désinfection périodique des cartouches est donc nécessaire.

En pré-traitement de l'eau pour HD, les filtres servent à éliminer les substances humiques qui sont à l'origine des phénomènes de colmatage. Le diamètre de filtration varie en fonction des eaux de 25 à 5 µm. Ils retiennent les particules de charbon actif échappées des cartouches.

En post-traitement, ils maintiennent la qualité bactériologique de l'eau osmosée lors de son stockage en recirculation, ils éliminent les bactéries, dépôts colloï daux après déminéralisation. Le diamètre de filtration utilisé est de 0,1, 0,22 et 0,45µm.

2.2. Utilisations d'adoucisseurs

Les adoucisseurs réduisent la dureté de l'eau, non seulement afin d'empêcher le « syndrome de l'eau dure » chez les patients dialysés, mais aussi pour protéger les membranes d'osmose inverse très fragiles.

Ils sont constitués d'une résine cationique cédant ses ions sodium pour retenir les ions calcium, magnésium et autres cations polyvalents. Quant tout le sodium a été échangé, la résine est dite saturée et doit être régénérée au moyen d'une solution concentrée de chlorure de sodium. La taille des adoucisseurs est adaptée à la dureté de l'eau de ville, à la quantité d'eau consommée et au débit de l'installation.

L'efficacité de l'adoucisseur est contrôlée par la mesure de la dureté de l'eau à la sortie de la cartouche. La régénération est généralement réalisée sur place. Mais si la régénération est sous-traitée par un industriel, il faut s'assurer que les cartouches d'adoucisseur de dialyse sont régénérées au cours d'un cycle spécifique et ne sont pas mélangées à d'autres adoucisseurs d'usage non médical, afin d'éviter des contaminations bactériennes

ou toxiques croisées au cours du processus. Ces accidents ont été décrits aux USA (non publiés en France). Il est possible d'obtenir des cartouches spécifiquement marquées avec certains fournisseurs.

Comme les cartouches de préfiltration, les cartouches d'adoucisseurs sont sujettes à contamination bactérienne. La même rigueur, quant à l'entretien et à la désinfection, doit donc y être apportée.

2.3. Filtration sur charbon activé

Les filtres de charbon activé retiennent, par adsorption, les substances organiques dissoutes tels les composés aromatiques et les hydrocarbures substitués.

Ils permettent l'élimination des micropolluants organiques ainsi que les traces de métaux lourds. De plus, ils permettent la déchloration de l'eau par catalyse de la réaction d'oxydation de l'eau par le chlore libre :

$$CL_2 + H_2O \rightarrow 2HCL + \frac{1}{2}O_2$$

Ils catalysent aussi la décomposition des chloramines en azote et acide chlorhydrique.

L'origine du charbon est variable : charbon minéral bien sûr mais aussi dérivés du pétrole, bois, os, coquilles.... Le procédé d'activation, parfois qualifié de « secret de fabrication », est variable. Cependant, les capacités d'adsorption du charbon étant dépendantes de ces caractéristiques, il peut être intéressant de les demander aux industriels. En effet, dans le cadre de procédures d'Assurance de Qualité, la fréquence de renouvellement des filtres pourrait être mise en défaut si la qualité et l'origine du charbon activé étaient modifiées. Il ne faut pas oublier qu'une cartouche de charbon actif peut relarguer de l'aluminium, utilisé dans le processus de division du charbon.
Les cartouches de charbon activé ne peuvent pas être régénérées et doivent être changées une fois saturées. La présence de chlore à la sortie de la cartouche est une preuve de saturation. Les filtres de charbon actif peuvent être sujets à la colonisation et à la prolifération bactérienne. L'efficacité d'une désinfection chlorée sur un filtre de charbon actif au pouvoir catalytique est douteuse... La désinfection et l'entretien du circuit en amont du filtre et le changement régulier du filtre sont des armes qui ont fait leur preuve contre la prolifération bactérienne.

Les cartouches de charbon activé sont placées en amont des systèmes d'osmose inverse ou de déionisation afin de retenir le chlore qui peut endommager certaines membranes, d'autant que les résines de déionisation sont incapables de retenir chlore et substances organiques. Il faut cependant intercaler à la sortie des cartouches de charbon activé un filtre de microfiltration destiné à retenir les particules de charbon échappées de la cartouche, phénomène dû à la structure très poreuse du charbon.

2.4. Déionisation ou échange d'ions

2.4.1. Différents déioniseurs

Les déioniseurs permettent de réaliser une déminéralisation totale.

Les résines échangeuses d'ions sont :
- soit anioniques, elles échangent un ion hydrogène contre un cation,
- soit anioniques, elles échangent un ion hydroxyle contre un anion,
- soit à lits mélangés.

Dans les systèmes à lits mélangés, les résines cationiques et anioniques sont étroitement réunies. Les ions hydrogènes et hydroxyles libérés se combinent pour former de l'eau. Cette eau produite par système à lits mélangés est de qualité très pure, supérieure à celle produite par les résines à lits séparés. Toutefois, les résines à lits séparés sont moins chères à l'achat et à l'entretien. Elles sont aussi parfois utilisées en amont des résines à lits mélangés en pré-traitement, lorsqu'un polissage important de l'eau est nécessaire.

2.4.2. Caractéristiques des résines

Les principales caractéristiques des résines sont :

- la capacité ou pouvoir d'échange qui représente la masse des ions fixés par unité de volume et s'exprime en équivalents, gramme par litre de résine tassée et sèche, pour un type donné de résine ; la capacité dite utile dépend non seulement de la résine mais aussi des conditions opératoire,
- le flux d'ions, qui est le nombre de mEq de sels traités par litres de résine et par heure,
- le taux de régénération, qui est la masse de réactif utilisé pour régénérer l'unité de volume de l'échangeur d'ions,
- le rendement de régénération, qui est le rapport de la quantité de réactif régénérant mis en œuvre sur la quantité théorique de réactif correspondant stoechiométriquement aux ions élués ; ce rapport s'exprime en équivalent gramme,
- la fuite ionique, exprimée en pourcentage ; elle représente le rapport de la concentration des ions à l'entrée sur la concentration des ions à la sortie.

2.4.3. Régénération des résines

Lorsque la capacité d'échange de la résine est saturée, celle-ci doit être régénérée. Les ions précédemment échangés peuvent être alors libérés par la résine avec une facilité inversement proportionnelle à leur affinité pour la résine :

- pour les résines cationiques, les ions sodiques sont libérés les premiers, les ions calciques les derniers :
  $Na^{+} < K^{+} < Mg^{++} < Ca^{++}$

- pour les résines anioniques, les ions fluorures sont libérés en premiers, les nitrates en derniers :
  $F^{-} < HCO3^{-} < CI^{-} < NO2^{-} < SO4^{--} < NO3^{-}$

Le seuil limite inférieur de résistivité est classiquement de 1 megohm/cm. La résistivité variant avec la température, les contrôles doivent intégrer ce paramètre, faute de quoi des mesures erronées conduiraient à utiliser des résines saturées inefficaces.

La régénération se fait par des solutions concentrées d'acide sulfurique ou d'acide chlorhydrique pour les résines cationiques et par une solution concentrée d'hydroxyde de sodium pour les résines anioniques.

Ces cartouches sont susceptibles de contamination bactérienne mais les processus de régénération étant fréquents, le souci constant d'une bonne maintenance n'est pas bactériologique mais physico-chimique : la mesure de la résistivité permet de ne pas dépasser les capacités d'échange de la résine.

2.5. Osmose inverse

2.5.1. Principe

Les installations d'osmose inverse permettent l'épuration quasi totale des substances organiques et minérales solubles, des bactéries, des pyrogènes et des particules. Elle n'est jamais absolue et l'efficacité vis à vis d'un composé s'exprime en général en %. Elle arrête les métaux lourds.

L'osmose est le transfert d'un solvant au travers d'une membrane semi-perméable séparant 2 compartiments de concentrations différentes, du milieu le moins concentré vers le milieu le plus concentré.
L'osmose inverse consiste à appliquer sur la solution à purifier une pression supérieure à la pression osmotique, obligeant le solvant à aller de la solution la plus concentrée vers la solution la moins concentrée. Il est donc possible de produire de l'eau pure à partir d'eau de ville.

Le taux de conversion Y caractérise l'installation :

$$Y\ (\%) = \frac{\text{Débit d'eau produite}}{\text{Débit d'eau brute}} \times 100$$

Le taux de rejet s'exprime en Rs (%) = 100 - Y

Tous les éléments colloïdaux dont la taille est égale ou supérieure à 5 µm sont retenus, de même les substances organiques de masse moléculaire supérieur à 200 Da. Les ions sont retenus selon leur valence : 92 à 96 % pour les monovalents, 94 à 98 % pour les divalents, 97 à 99,9 % pour les trivalents.

Les membranes sont montées en modules de forme plane ou à enroulement spiral.

Le contrôle de l'efficacité du module se fait par la mesure de la résistivité à l'entrée et à la sortie de l'osmoseur. Certains contaminants peuvent également être dosés en amont et en aval pour confirmer les données de pourcentage de rejet, calculées à partir de la résistivité.

Les installations d'osmose inverse coûtent cher et les membranes endommagées ne sont guère réparables. Par contre, le coût de fonctionnement est modeste.

2.5.2. Facteurs influençant l'efficacité des modules d'osmose inverse

* **Pression**

Plus la pression est élevée, plus le débit augmente ; mais les membranes ne peuvent être utilisées, en général, à des pressions supérieures à 30 bars.

* **Température**

La température influe sur la viscosité de l'eau, et par conséquent sur le débit de l'eau épurée.

* **Salinité de l'eau brute**

Plus la salinité de départ est importante, plus la capacité d'épuration en sels de la membrane d'osmose diminue, notamment à partir d'une valeur totale de 2 g/l.

* **pH**

Le pH influence la rétention de certains ions tels le fluor et les bicarbonates.

* **Agents chimiques divers**

Les membranes à base de polyamides aromatiques sont détériorées par le chlore dès 0,2 mg/l alors que les membranes en acétate de cellulose supportent jusqu'à 20 mg/l, c'est à dire 100 fois plus. La fragilité des membranes de polyamides vis à vis du chlore impose donc un filtre de charbon actif en amont du module d'osmose inverse.

* **Calcium et magnésium**

Sous forme de carbonates insolubles, le calcium et le magnésium entartrent les membranes quelle qu'en soit la nature. Une cartouche d'adoucisseur est là aussi nécessaire en amont du module, généralement placée avant le filtre à charbon actif.

* **Nature de la membrane**

Parmi les membranes en acétate de cellulose, le triacétate est beaucoup plus résistant à l'hydrolyse et aux bactéries que le diacétate. Il permet l'obtention d'un débit plus constant et, par suite, d'un taux de compactage plus faible.
Les membranes en polyamides aromatiques sont moins perméables à l'eau pure que les membranes en acétate de cellulose et aboutissent à des débits plus faibles.
Les membranes composites les plus récentes cumulent les avantages des 2 autres types : bonne résistance au chlore et à l'hydrolyse, perméabilité à l'eau pure élevée.
Les membranes en polysulfone aromatique, ne peuvent traiter qu'une eau déjà déionisée par un montage de double osmose en série ou par cartouches de déionisation. Elles supportent des désinfectants chlorés concentrés.

2.6. Ultrafiltration

L'ultrafiltration est utilisée pour éliminer la quasi totalité des molécules organiques complexes, macromolécules, colloïdes, pyrogènes, ainsi que micro- organismes et virus. Elle permet d'arrêter les pyrogènes.

Le passage sous faible pression (3 à 5 bars) à travers la membrane fait appel à la fois à des phénomènes de tamisage et à des phénomènes de diffusion. La porosité des membranes se situe entre 0,2 et 2 µm. Ces membranes peuvent être faites d'acétate de cellulose, de dérivés de polystyrène ou de polyacrylonitrile de polycondensats aromatiques à base de polyamides ou de polysulfonates.
L'efficacité de la membrane peut être contrôlée par la perte de charge, donnée fournie par le constructeur. Cette valeur dépassée, le filtre doit être remplacé.
Les « ultrafiltres » sont placés en amont des modules d'osmose inverse pour éviter la contamination bactérienne. Ils peuvent soustraire les pyrogènes avant l'arrivée dans le générateur. Un ultrafiltre n'est jamais garanti par un constructeur pour donner une eau stérile.

Ces filtres, peu chers et d'entretien aisé, sont appelés à jouer un rôle de plus en plus important dans la production d'eau pour HD.

2.7. Conception du réseau de distribution

∗ Une installation d'eau pour HD et HDF est la succession des procédés de production envisagés ci-dessus. Cette chaîne débute par un ensemble de filtrations qualifié de « prétraitement » puis vient la production proprement dite ou « traitement » :

Le prétraitement peut comprendre :
- une microfiltration,
- le passage sur un adoucisseur,
- le passage sur charbon activé,
- une ultrafiltration.

Le traitement comprend :
- une osmose inverse,
- une déionisation,
- une ultrafiltration.

Remarque : L'ultrafiltration peut être présente dans le traitement, la déionisation peut être présente dans le prétraitement.

∗ *Pour produire une eau de haute qualité :*

il faut éviter :
- une succession de cartouches de filtration peu efficaces et peu renouvelées : mieux vaut un seul filtre efficace et régulièrement changé,
- de laisser trop longtemps en place des cartouches de charbon activé sans contrôle de la contamination bactérienne et des pyrogènes,
- des zones sans circulation, notamment des systèmes de secours ; pour les centres qui disposent d'un double système de production d'osmose inverse, il est judicieux de les faire fonctionner en série plutôt que de réserver au deuxième module un rôle de suppléance : dans ce montage, dit de bi-osmose, le deuxième module assure un degré d'épuration amélioré pour un risque de panne ou d'usure pratiquement nul.

et il faut veiller à :
- faire fonctionner la chaîne de prétraitement en cas de non fonctionnement du service de dialyse, avec boucle de recirculation de l'eau produite,
- injecter périodiquement un désinfectant bactéricide tel le chlore (ces 2 dernières étapes peuvent être entièrement automatisées),
- la vitesse de circulation de l'eau : de 0,5 à 1 ml/seconde ; une vitesse trop élevée favorise l'usure de l'installation sans pour autant réduire le risque de colonisation des tuyauteries,
- ce que les vannes de puisage soient fixées à moins de 3 fois le diamètre de la tuyauterie de départ : les prélèvements pour recherche des pyrogènes et contrôle bactériologique, doivent se faire au moyen de vannes spéciales permettant un prélèvement représentatif du flux circulant et non pas de la contamination de l'antenne de puisage elle-même,
- ce que l'eau soit utilisée le plus tôt possible après production et le plus près possible du lieu de production.

∗ *Le choix des matériaux de construction de l'installation est primordial. Ils doivent :*

- résister à l'agressivité de l'eau déionisée,
- résister aux agents nettoyants habituels et aux désinfectants classiques : chlore, formol, acide peracétique...,
- ne pas contenir de substances extractibles toxiques,
- limiter la formation du biofilm : rugosité minimale, pas d'apparition de microfissures au cours du temps,
- permettre un assemblage aisé des différentes parties du réseau, limitant aspérités, filetages, soudures non lisses....

Le principal matériau, de prix accessible, est le PVC rigide non plastifié de grade alimentaire.

* Enfin les revêtements de sols et de murs doivent être facilement lessivables, la température et le degré d'humidité du local maîtrisables (présence éventuelle d'un appareil de climatisation).

3. ASSURANCE DE QUALITE

Le pharmacien est responsable de la production et de la distribution de l'eau pour dilution des solutions concentrées pour HD. Cette eau est un médicament. Cependant, sa qualité n'est vérifiée qu'*a posteriori* : produite en continu, utilisée en continu, la détermination de lots est impossible. Un système d'assurance de qualité est indispensable pour s'assurer que chaque maillon de la chaîne fonctionne correctement et que la qualité de l'eau produite garantit toute sécurité au patient dialysé.

3.1. Responsabilité pharmaceutique

La responsabilité du Pharmacien peut être mise en jeu à différents niveaux :
- élaboration du cahier des charges et des appels d'offres des installations,
- information sur la qualité de l'eau distribuée par le réseau public, documentation sur les traitements possibles de l'eau de ville,
- possession du dossier technique des installations de production et distribution jusqu'aux postes de dialyse,
- contrôle des installations après intervention sur le réseau soit de l'industriel chargé de la maintenance, soit de l'équipe locale (atelier, usine...),
- tenue d'un cahier d'intervention : répertoriant les opérations de maintenance ou de réparation,
- assurance d'une intervention en urgence de l'industriel chargé de la maintenance en cas de panne ou de problème grave et pouvant être résolu par l'équipe locale d'entretien,
- qualité de l'eau produite, au moyen de contrôles réguliers (29).

3.2. Système Assurance de Qualité

3.2.1. Définition de l'Assurance de Qualité

L'Assurance de Qualité est obtenue par « la mise en œuvre d'un ensemble approprié de dispositions préétablies et systématiques, destinées à donner confiance en l'obtention de la qualité requise » (définition AFNOR).

L'Assurance de Qualité entraîne donc :
- une conception d'exigence des locaux, des équipements et de matériels (hygiène, entretien, performance, résistance à l'usure et à la panne...),
- un ensemble de directives matérialisées sous forme de procédures écrites, définissant les conditions dans lesquelles doit être produite et délivrée d'eau pour HD.

3.2.2. Documents indispensables à l'Assurance de Qualité

Documents de référence

Toutes les procédures de maintenance de l'installation doivent être consignées dans un document de référence, ainsi que le schéma du montage de l'installation, et tout renseignement nécessaire à cette maintenance : qualité et spécification du matériel, fournisseurs, garantie, conditions d'utilisation...

Il en est de même des procédures de prélèvement et de contrôles physico-chimique et bactériologique, qu'ils soient réalisés au sein de l'établissement ou sous - traités à l'extérieur. En cas de sous traitance, il doit être spécifié avec le laboratoire extérieur que tout résultat en dehors des normes doit être immédiatement communiqué (téléphone ou télécopie).
Registre d'intervention

Toute intervention de maintenance, qu'elle soit régulièrement programmée ou inhabituelle doit être consignée par écrit dans un document - type archivé.
Les opérations de prélèvement et contrôle obéissent aux même règles.
Les résultats de ces contrôles doivent être archivés ; en cas de résultats anormaux entraînant une intervention sur le réseau celle-ci doit également être consignée comme faisant suite à ces contrôles.

3.2.3. Nature et périodicité des contrôles

Pour une Assurance de Qualité des eaux pour HD, périodicité et contrôles suivants pourraient être envisagés :

➢ contrôle mensuel phisico-chimique :

- cations : sodium, potassium, calcium, magnésium, ammonium,
- anions : chlorures, fluorures, sulfates, phosphates, nitrites, nitrates,
- métaux lourds : essai limite, aluminium.

➢ contrôle hebdomadaire bactériologique et recherche des pyrogènes,

➢ contrôle quotidien : pH et résistivité (zone conseillée 60 000 à 100 000 ohms),

➢ contrôle physico-chimique, bactériologique et pyrogènes après chaque intervention sur le réseau.

En cas de dépassement des normes adoptées, il faut réaliser les mêmes contrôles :

- au niveau de l'arrivée d'eau de ville,
- au niveau des cartouches d'adoucisseur, de charbon actif et de déminéralisateur et du module d'osmose inverse,
- au niveau de l'arrivée au générateur.

Des impératifs financiers, les contraintes du plateau technique, du laboratoire de biochimie et du laboratoire de microbiologie, peuvent rendre difficile la mise en œuvre de contrôles complets fréquents. Il faut alors opérer des choix et retenir des indicateurs de bon fonctionnement du réseau de production. Ceci ne peut se faire qu'après une période de validation pendant laquelle tous les paramètres sont contrôlés d'une façon idéale.
Puis au vu des résultats, sont retenus les paramètres les plus variables et/ou ceux qui représentent un risque majeur pour le dialysé. Ce dernier aspect est aussi dépendant de la qualité de l'eau de ville, des traitements de l'usine d'épuration dont dépend le centre de dialyse, des nappes phréatiques d'origines. Chaque centre doit établir ses propres critères de surveillance en étroite collaboration avec les équipes médicales, pharmaceutiques et du personnel de maintenance.
Cette période probatoire doit s'étendre sur plusieurs mois pour tenir compte des variations saisonnières de production du réseau urbain qui peuvent être importantes : un an est une période nécessaire.

La contamination bactérienne du réseau représente un risque et il faut souligner l'importance des cycles réguliers de désinfection.

4. CONCLUSION

Longtemps négligée, la production d'eau pour HD est maintenant reconnue comme un élément essentiel de l'EER.

L'évolution des performances des techniques imposera une qualité d'eau comparable à l'eau pour préparation injectable.

Dès à présent, ce but doit être recherché grâce à une collaboration très étroite des différents partenaires concernés : médecins, équipes de maintenance, biologistes, constructeurs et pharmaciens.

II. ORGANIGRAMME

Chaque acteur est responsable de tout ou partie du processus.
Cette démarche participative répond à une réelle volonté de l'ensemble des acteurs, menée par un coordonnateur, le pharmacien, responsable de la qualité de l'eau pour hémodialyse. La mise en place d'un organigramme, avec identification des pôles fonctionnels, prenant en compte les domaines d'intervention de chacun d'entre eux est indispensable.
Cette implication multiple est le pivot de notre démarche qualité.

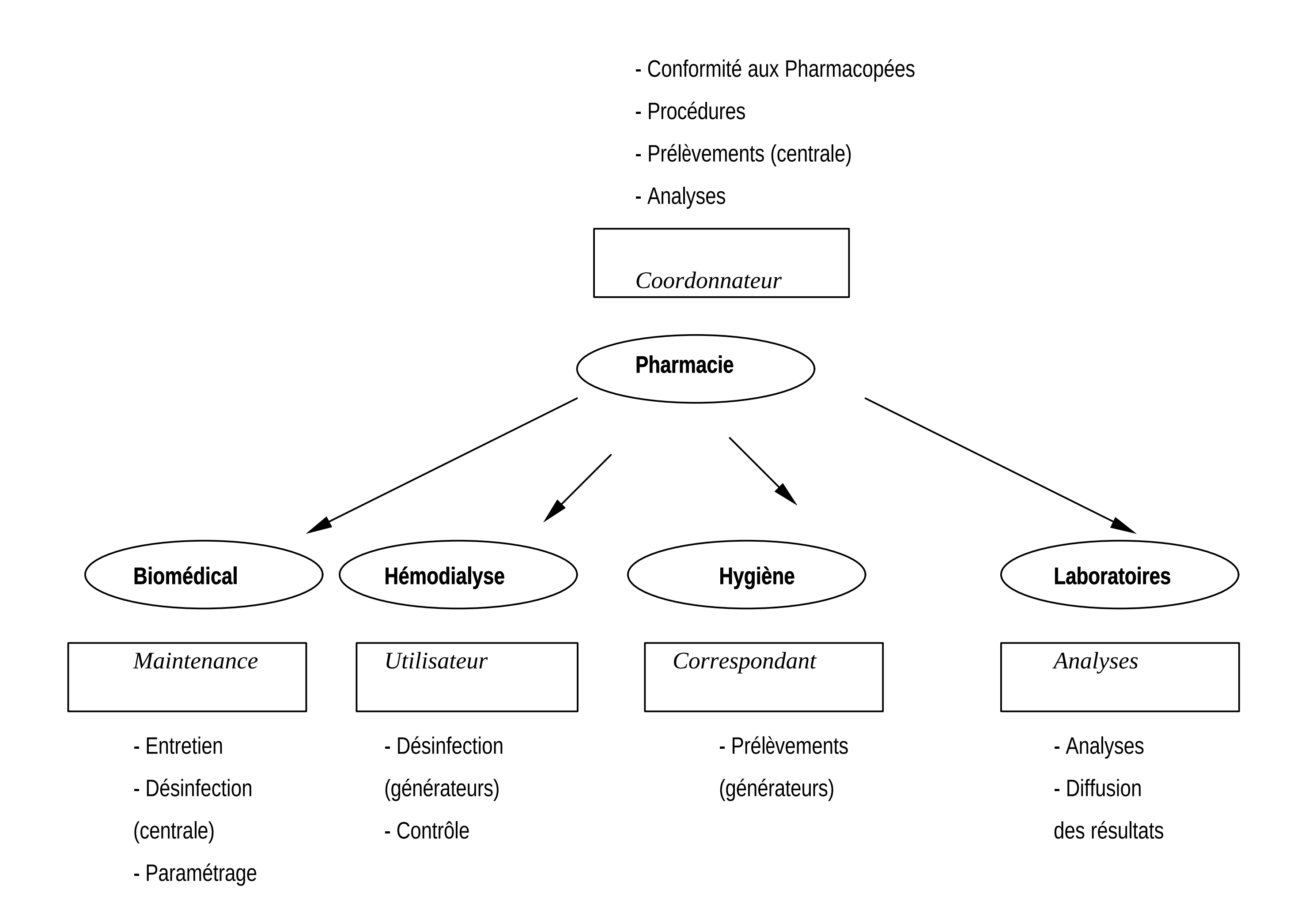


Figure 1: Instances impliquées dans le suivi de la qualité de l'eau pour hémodialyse

III. ENVIRONNEMENT, EQUIPEMENT ET CIRCUIT DU TRAITEMENT D’EAU POUR HEMODIALYSE

1. ***Environnement***

Le service d'hémodialyse du Centre Hospitalier Hubert Jegourel de Pontivy, établissement de 526 lits, réalise en moyenne 3 000 séances de dialyse par an. Il s'agit d'un centre lourd exclusivement.

2. ***Equipement***

Toute centrale de production d'eau doit, de par sa conception, assurer la production d'une eau de qualité conforme à la Pharmacopée, tant au niveau bactériologique qu'au niveau chimique et s'opposer à la formation de biofilm bactérien.
Le site est équipé d'une centrale de production servant à l'alimentation de 7 générateurs (6 en circuit et un de secours).

Type de générateurs: 3 HOSPAL - COBE MONITRAL SC
3 FRESENIUS 4008E
1 FRESENIUS 2008C

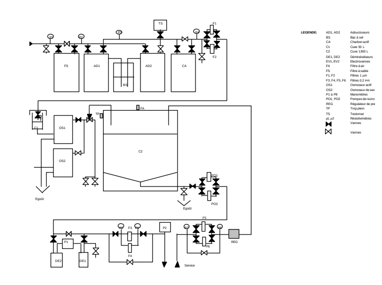
3. ***Circuit du traitement d'eau***

3.1. **PLAN DE LA CENTRALE DE TRAITEMENT D'EAU POUR HEMODIALYSE**

La chaîne de production et les modalités de surveillance doivent être conformes aux Bonnes Pratiques de Fabrication Pharmaceutiques.

3.2. **PARAMETRES DE FONCTIONNEMENT**

La centrale traite en moyenne 1 700 m^3 d'eau brute par an. Les deux unités d'osmose assurent la production d'une eau ultra-pure.



LEGENDE:
AD1, AD2 Adoucisseurs
BS Bac à sel
CA Charbon actif
C1 Cuve 50 L
C2 Cuve 1300 L
DE1, DE2 Déminéraliseurs
EV1, EV2 Electrovannes
FA Filtre à air
FS Filtre à sable
F1, F2 Filtres 1 µm
F3, F4, F5, F6 Filtres 0,2 µm
OS1 Osmoseur actif
OS2 Osmoseur de sec
P1 à P8 Manomètres
PO1, PO2 Pompes de recirc
REG Régulateur de pre
TP Trop plein
TS Testomat
ρ1, ρ2 Résistivimètres
Vannes
Vannes

CONSOMMABLES UTILISES AU NIVEAU DE LA CENTRALE DE TRAITEMENT D'EAU POUR HEMODIALYSE :

TYPE	REFERENCE	MARQUE	DISTRIBUTEUR	PUHT	QUANTITE ANNUELLE
Filtre 1 µm	RM1FO10Z	PALL	CULLIGAN	150,15	24
Filtre 0,2 µm	AB1NAZ3P	PALL	CULLIGAN	835,80	16
Filtre à air	5181507T9	SARTORIUS			2
Recharge Testomat	TYPE 310	HEYL	CULLIGAN	220,00	12
Recharge de sel	AXAL	SOLVAY	LANGLOIS	2075,00 la tonne	2 tonnes
Recharge charbon actif	50kg de CULLSAN 0,6 x 0,8	CULLIGAN	CULLIGAN	6036,00	1
Déminéraliseur	13540	CULLIGAN	CULLIGAN	678,00 la recharge	12
Produit de désinfection	DIALOX	AIR LIQUIDE	AIR LIQUIDE	31,50 le litre	160 litres

PARAMETRES DU CIRCUIT :

* Consommation d'eau :

Moyenne en m^3	par jour	par mois	par an
Volume BRUT	-	140	1680
Volume TRAITE	2,1	54	648

* Débit osmoseur : 12 L / min

* Pressions : entrée eau de ville : 3 à 5 bars

entrée osmoseur : 13,5 bars

sortie osmoseur : 12,5 bars

entrée boucle : 3,5 bars

sortie boucle : 1,5 bars

* Résistivité : > à 0,4 M Ω

IV. NORMES, CONSEQUENCES ET METHODES D'ELIMINATION DES CONTAMINANTS PHYSICOCHIMIQUES ET BACTERIOLOGIQUES DE L'EAU

L'eau pour hémodialyse est caractérisée par son utilisation massive et sa préparation extemporanée. Elle doit présenter une qualité physicochimique constante et une innocuité totale. Elle doit satisfaire, au minimum, aux exigences de la Pharmacopée Française, Xème édition, de janvier 1993. Préparée à partir de l'eau potable, la qualité de l'eau produite doit être constante quelques soient les variations saisonnières ou accidentelles de l'eau de ville. Les contaminants connus à ce jour sont soient chimiques (organiques et inorganiques), soient bactériologiques (y compris les substances pyrogènes).

Essais	Eau potable conc. max. adm. CEE JO 1980	Eau pour HD conc. max. adm. Pharm. Eur. IIIè éd. 1997	csq liée àun excès dans l'eau pour HD	Méthode d'élimination
PHYSICOCHIMIQUES				
calcium (mg/l)	100	2	N, V, HTA, convulsion	résine échangeuse de cations
magnésium (mg/l)	50	2	N, V, HTA, convulsion	résine échangeuse de cations
sodium (mg/l)	175	50	soif, HTA, OAP	résine échangeuse de cations + osmose inverse
potassium (mg/l)	12	2	Tr neuromusculaires et cardiaques	résine échangeuse de cations
fluorures (mg/l)	0.7	0.2	accumulation osseuse	résine échangeuse d'anions + osmose inverse
chlorures (mg/l)	25	50	-	résine échangeuse d'anions + osmose inverse
chlore total disponible (mg/l)	0.1	0.1	anémie hémolytique methémoglobinémie	charbon actif
sulfates (mg/l)	250	50	V	résine échangeuse d'anions + osmose inverse
phosphates (mg/l)	6.65	5	diminution de l'élimination des phosphates en cours de dialyse	résine échangeuse d'anions + osmose inverse
nitrates (mg/l)	50	2	methémoglobinémie	résine échangeuse d'anions + osmose inverse
nitrites	0.1	0.005	methémoglobinémie	résine échangeuse d'anions + osmose inverse
ammonium	0.5	0.2	développement microbien	résine échangeuse d'anions + osmose inverse
métaux lourds: Hg, As, Ag, Pb, Sn, Sb, Bi, Cu, Cd (mg/l)	--	0.1		déminéralisation, osmose inverse, charbon actif
mercure (mg/l)	0.001	0.001		déminéralisation, osmose inverse, charbon actif
étain (mg/l)	-	0.1		déminéralisation, osmose inverse, charbon actif
cuivre (mg/l)	3	0.1		déminéralisation, osmose inverse, charbon actif
zinc (mg/l)	5	0.1	anémie hémolytique, N, V, fièvre	
aluminium (mg/l)	0.2	0.01	ostéomalacie, encéphalopathie	
matières organiques (mg/l)	5 (en milieu acide)	0 (milieu acide)	développement d'organismes	
essai d'acidité et d'alcalinité	négatif (pH neutre)			
conductivité électrique (μs/cm)	33			
BACTERIOLOGIQUES				
coliformes totaux	< 100 / ml			
coliformes thermotolérants	< 10 / ml			
streptocoques fécaux	< 10 / ml			
Pseudomonas aeruginosa	absence			
endotoxines bactériennes	< 0.25 UI/ml			

(D'après CNIMH 1992)

V. PROCEDURES

L'ensemble des procédures constitue le document de travail de base qui a permis d'initier une démarche qualité. Elles suivent le plan déterminé dans la procédure des procédures, déjà instaurée dans notre service pharmaceutique. Cette procédure des procédures donne un cadre rédactionnel précis et une homogénéité aux procédures. Elle comporte 6 items immuables : objet, but, qui, quand, comment, où. Par ailleurs, elle précise la codification réalisée pour identifier ces documents, ainsi que leur localisation et les modalités de réactualisation. A ce jour, 11 procédures sont indexées dans ce chapitre, définissant le cadre de notre maîtrise de la qualité de l'eau pour hémodialyse, adapté à notre site.

Centre Hospitalier de Pontivy - BP 23	**DEPARTEMENT**	Procédure Hémodialyse
PONTIVY Cx- 56306 F	Pharmacie	H00
PROCEDURE	Date d'origine : 08.10.97	Date de révision :
OBJET : **Index des procédures d'hémodialyse**	Page 1	sur 1
	REDACTION : MC Barnoux	VALIDATION : J Rolland

INDEX DES PROCEDURES

H00 Index des procédures
H01 Technique de prélèvement d'eau pour hémodialyse
H02 Surveillance chimique et bactériologique de l'eau pour hémodialyse
H03 Désinfection de la boucle et de l'osmoseur
H04 Désinfection des générateurs
H05 Conduite à tenir en cas de contamination bactérienne d'un générateur
H06 Recherche de traces de désinfectant dans l'eau pour hémodialyse
H07 Contrôle de validité des systèmes de détection de traces de désinfectant
H08 Plan de maintenance annuel de la centrale de traitement d'eau pour hémodialyse
H09 Tableau d'intervention sur la centrale de traitement d'eau pour hémodialyse
H10 Vérification journalière des paramètres sur la centrale de traitement d'eau pour hémodialyse
H11 Gestion des non - conformités

REVISION : (DATE ET INITIAL)		

Centre Hospitalier de Pontivy - BP 23 PONTIVY Cx- 56306 F **PROCEDURE**	**DEPARTEMENT** Pharmacie Date d'origine : 08.10.97	Procédure Hémodialyse H01 Date de révision :
OBJET : **Technique de prélèvement d'eau pour hémodialyse (provenance : générateur**)	Page : 1 REDACTION : M Guegan	sur 1 VALIDATION : MC Barnoux

Qui : Technicienne du laboratoire et infirmière hygiéniste
Infirmière du service d'hémodialyse avec la technicienne du laboratoire en cas d'absence de l'infirmière hygiéniste

Quand : Effectué en fonction de la fréquence déterminée pour chaque type d'analyse
Après usage (fin de journée) ou après rinçage (entre chaque patient)

Où: Site de prélèvement déterminé sur chaque générateur

Comment :

1. Lavage hygiénique des mains au niveau du service d'hémodialyse
2. Port de gant vinyl propre mais non stérile
3. Désinfecter l'embout du robinet avec de la Bétadine® dermique (flacon jaune) et rincer avec de l'eau stérile (ouvrir un flacon neuf pour l'occasion).
4. Ouvrir le robinet et laisser couler abondamment.
5. Prélever environ 200ml d'eau pour les analyses dans un flacon stérile
6. Etiqueter chaque flacon (date de prélèvement, nom et numéro de la machine)
7. Expédier les échantillons d'eau au laboratoire de l'établissement dans l'heure qui suit les prélèvements.

REVISION : (DATE ET INITIAL)		

Centre Hospitalier de Pontivy - BP 23 PONTIVY Cx- 56306 F **PROCEDURE**	**DEPARTEMENT** Pharmacie	Procédure Hémodialyse H02
	Date d'origine : 08.10.97	Date de révision :
OBJET : **Surveillance chimique et bactériologique de l'eau pour hémodialyse**	Page 1 REDACTION : MC Barnoux	sur 1 VALIDATION : J Rolland

Qui : Pharmacien, médecin

Quand : En fonction du type d'analyse [(1)] :

Bactériologique : tous les mois ou plus, en cas d'intervention ou d'anomalies observées sur le réseau.
Recherche d'endotoxine : tous les mois
Biochimiques : tous les 6 mois
Métaux lourds : 1 fois par an

NB : Paramètres mesurés de manière automatique sur les générateurs : pH, résistivité, Na, K

Où : Site de prélèvement déterminé sur chaque générateur

Comment :

Prélèvement : cf procédure H01
Réalisation : cf procédure H01
Résultats : envoyés à partir du laboratoire au médecin d'hémodialyse, au pharmacien, au praticien hygiéniste

REVISION : (DATE ET INITIAL)		

Centre Hospitalier de Pontivy - BP 23	**DEPARTEMENT**	Procédure Hémodialyse
PONTIVY Cx- 56306 F	Pharmacie	H03
PROCEDURE	Date d'origine : 08.10.97	Date de révision :
OBJET : **Désinfection de la boucle et de l'osmoseur**	Page 1	sur 2
	REDACTION : F Le Calloc'h	VALIDATION : R Gambert

Qui : Technicien biomédical

Quand : 2 fois par an, ou plus en cas d'anomalie observée ou d'intervention sur le circuit

Où : Centrale de production d'eau pour hémodialyse

Comment :

La procédure utilisée est celle préconisée par les fournisseurs du désinfectant (Air Liquide Santé) et de l'osmoseur (Culligan)
Solution désinfectante : Dialox® à5% (80 l de Dialox® pour 1600 l d'eau)
Temps de contact : 30 minutes
Temps de rinçage : 2 heures
Tests après rinçage : bandelette Prolabo (papier amidonné àl'iodure de potassium)

1. Mettre des affiches « Désinfection en cours » au niveau de :
   l'entrée du local de traitement d'eau
   l'entrée du service d'hémodialyse
   l'entrée de chaque chambre
2. Remplir la cuve d'eau osmosée (1300 l)
3. Retirer les 4 filtres 0.2μ et les 2 colonnes de déminéralisation et laisser les vannes bypass ouvertes.
4. Monter un entonnoir en place du trop plein.
5. Verser les 80 litres de Dialox® dans la cuve.
6. Faire le complément de la cuve en eau osmosée àras bord par une marche forcée de l'osmoseur .
7. Fermer les 2 robinets près des filtres 1 μ.
8. Ajouter un tuyau entre la vidange de la cuve (1300l) et le remplissage de la cuve tampon arrivée d'eau
9. Ouvrir le robinet de vidange cuve 1300l V22.
10. Diriger la conduite eau de rejet dans la cuve tampon (50 litres).
11. Remettre en marche forcée l'osmoseur pour une durée de 30 minutes en contrôlant la température du mélange cuve-tampon ainsi que son niveau.
12. Arrêter l'osmoseur.
13. Mettre en rinçage tous les générateurs du service.
14. Fermer la vanne de vidange V22.
15. Enlever le tuyau entre la vidange de la cuve de 3000 l et la cuve tampon 50l.
16. Après la fin du rinçage des générateurs, vidanger la cuve de 1300 l par V22.
17. Vidanger la boucle par V31.
18. Vidanger la cuve de 50 l.
19. Changer les filtres 1μ et ouvrir les 2 vannes.
20. Rebrancher l'arrivée d'eau sur la cuve tampon de 50 l.
21. Rebrancher la conduite « eau de rejet » àl'égoût.
22. Remettre en marche l'osmoseur .
23. Remplir àras bord la cuve 1300 l par une marche forcée de l'osmoseur.
24. Arrêter l'osmoseur .
25. Remettre en rinçage tous les générateurs du service.
26. Après rinçage des générateurs, mettre en vidange cuve (1300l)
27. Lorsque tout est bien vidangé (boucle et cuve),
28. remettre l'osmoseur en marche.

REVISION : (DATE ET INITIAL)		

29. Faire un test de l'eau à l'arrêt automatique de l'osmoseur.
Test OK : mettre les filtres 0.2 μ neufs
mettre les filtres à air neufs
mettre les filtres papiers neufs
mettre les colonnes de semi neuves
Test non valide : refaire un rinçage complet (reprendre au point 12).

Centre Hospitalier de Pontivy - BP 23 PONTIVY Cx- 56306 F **PROCEDURE**	**DEPARTEMENT** Pharmacie	Procédure Hémodialyse H04
	Date d'origine : 08.10.97	Date de révision :
OBJET : **Désinfection des générateurs (service d'hémodialyse)**	Page 1	sur 1
	REDACTION : MC arnouxB	VALIDATION : CM Calvez

Qui : Infirmière du service d'hémodialyse

Quand : A chaque fin de dialyse

Où : Service d'hémodialyse sur générateurs Fresenius et Monitral

Comment :

En fonction du type de machine : suivre les recommandations du fournisseur

1. Monitral : matin : désinfection à l'eau de javel à 48°
   midi : désinfection au Dialox®
   soir : désinfection au Dialox® puis rinçage et vidange
   nuit : le générateur reste vide.
2. Fresenius : matin, midi et soir : désinfection au Dialox®
   nuit : le générateur reste vide
   désinfection à l'eau de javel 1 fois par semaine

NB : l'alternance de désinfectant eau de javel / Dialox® permet de limiter l'émergence de mutants résistants ;

Acide acétique : utilisé en tant que détartrant

REVISION : (DATE ET INITIAL)		

Centre Hospitalier de Pontivy - BP 23 PONTIVY Cx- 56306 F **PROCEDURE**	**DEPARTEMENT** Pharmacie	Procédure Hémodialyse H05
	Date d'origine : 08.10.97	Date de révision :
OBJET : **Conduite à tenir en cas de contamination bactérienne d'un générateur**	Page 1	sur 1
	REDACTION : MC Barnoux	VALIDATION : CM Calvez

Qui : Infirmière du service
Infirmière hygiéniste - technicienne du laboratoire
technicien biomédical

Quand : Après suspicion clinique d'un patient dialysé fortement infecté
Après résultats bactériologiques positifs :
- nombre de germes totaux vivants > 100 colonies / ml à 37°C (bactéries)
- nombre de germes totaux vivants > 10 colonies / ml à 22°C (levures)
- présence de bacille pyocyanique (*Pseudomonas aeruginosa*)
- endotoxines bactériennes > 0.25 UI / ml

Où : service d'hémodialyse - service biomédical

Comment :

1. Isoler le générateur dans le service d'hémodialyse et le maintenir pendant la durée des tests.
2. Contrôler la présence de germes (confirmation ou infirmation) :
   ➾ Renouveler le prélèvement en suivant la procédure sur :
   - le générateur incriminé
   - un générateur témoin (non contaminé)
     - la boucle du circuit d'eau pour hémodialyse (entrée et sortie)
   ➾ Porter le prélèvement au laboratoire.
3. Résultats :
   ➾ Négativation des analyses :
   - remise en circuit du générateur
   - contrôle bactériologique à effectuer 8 à 10 jours après l'événement sur le générateur incr iminé.
   ➾ Confirmation de la contamination bactérienne :
     - désinfecter entièrement le générateur en suivant la procédure
     - contrôler l'absence de germe après la désinfection au niveau :
       . du générateur
       . de la boucle
     - remise en service du générateur
     - contrôle bactériologique systématique 8 à 10 jours après la remise en service.

REVISION : (DATE ET INITIAL)		

Centre Hospitalier de Pontivy - BP 23 PONTIVY Cx- 56306 F **PROCEDURE**	**DEPARTEMENT** Pharmacie	Procédure hémodialyse H06
	Date d'origine : 08.10.97	Date de révision :
OBJET : **Recherche de traces de désinfectant dans l'eau pour hémodialyse**	Page 1	sur 1
	REDACTION : MC Barnoux	VALIDATION : J Rolland

Qui : Technicien biomédical et pharmacien

Quand : Après chaque cycle de stérilisation des membranes d'osmose ou de la boucle, à la fin du cycle de rinçage
A chaque révision de générateur

Où : Centrale de production : Vanne V31
En sortie de générateur

Comment :

1. Recherche spécifique de chlore résiduel par dosette Water - Chex® (après désinfection à l'eau de javel)
   - Sensibilité du test : de 0 à 11 ppm
   - prélever dans un flacon stérile 50 ml d'eau
   - découper l'embout d'une unité Water - Chex®
   - immerger l'unité Water - Chex® dans l'eau à analyser
   - aspirer l'eau pour remplir totalement l'unité Water - Chex®
   - agiter jusqu'à dissolution du colorant
   - comparer la couleur de la solution avec le nuancier Water - Chex®
   - noter la concentration de chlore en face de la coloration obtenue
   - normalité : coloration rose

2. Recherche non spécifique d'oxydant (acide peracétique - Dialox®) par papier amidonné à l'iodure de potassium
   - Sensibilité du test : 40 ppm
   - prélever dans un flacon stérile 50 ml d'eau
   - immerger une extrémité de la bandelette dans le flacon
   - normalité : aucune coloration bleue - violette ne doit apparaître

REVISION : (DATE ET INITIAL)		

Centre Hospitalier de Pontivy - BP 23 PONTIVY Cx- 56306 F **PROCEDURE**	**DEPARTEMENT** Pharmacie	Procédure H07
	Date d'origine : 08.10.97	Date de révision :
OBJET : **Contrôle de validité des tests utilisés dans le dépistage de traces de désinfectant**	Page 1	sur 1
	REDACTION : MC Barnoux	VALIDATION : J Rolland

Qui : Pharmacien

Quand : A réception des commandes
Avant programme de désinfection des boucles et osmoseur

Où : Préparatoire de la pharmacie

Comment :

Réaliser une gamme de dilution croissante par à partir du réactif pur (R.P.)
Diluant : eau stérile
Dilué : eau de javel ou Dialox®
Les tests doivent être positif au delà du seuil 0.2% (seuil de non toxicité pour le patient hémodialysé)

REVISION : (DATE ET INITIAL)		

Centre Hospitalier de Pontivy - BP 23 PONTIVY Cx- 56306 F **PROCEDURE**	**DEPARTEMENT** Pharmacie	Procédure Hémodialyse H08
	Date d'origine : 24.12.97	Date de révision :
OBJET : **Plan de maintenance annuel de la centrale de traitement d'eau pour hémodialyse**	Page : 1	sur 1
	REDACTION : F le Caloc'h	VALIDATION : MC Barnoux

Qui : Service biomédical

Quand : cf planning

Où: Centrale de traitement d'eau

Comment : cf procédures correspondantes

	JAN	FEV	MAR	AVR	MAI	JUN	JUL	AOU	SEP	OCT	NOV	DEC
Changement filtre 0,2 µm	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Changement filtre 1 µm	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Recharge de sel	A la demande											
Recharge du testomat	A la demande											
Changement déminéraliseurs	A la chute de la résistivité											
Désinfection osmoseur		X		X		X		X		X		X
Désinfection de boucle				X						X		
Nettoyage testomat						X						
Nettoyage bac àsel						X						
Nettoyage cuve de 50 L						X						
Changement recharge charbon actif						X						

REVISION : (DATE ET INITIAL)		

Centre Hospitalier de Pontivy - BP 23 PONTIVY Cx- 56306 F **PROCEDURE**	**DEPARTEMENT** Pharmacie	Procédure Hémodialyse H09
	Date d'origine : 24.12.97	Date de révision :
OBJET : **Tableau d'interventions sur la centrale de traitement d'eau pour hémodialyse**	Page : 1 REDACTION : MC Barnoux	sur 1 VALIDATION : J Rolland

Qui : Service biomédical

Quand : cf procédure H08

Où: Centrale de traitement d'eau

Comment : cf procédures correspondantes

DATE	TYPE *	COMMENTAIRES	NOM

* : TYPES D'INTERVENTION :

1 - Changement des filtres 0,2 µm
2 - Changement des filtres 1 µm
3 - Recharge de sel
4 - Recharge du testomat
5 - Changement des déminéraliseurs
6 - Désinfection osmoseur
7 - Désinfection boucle
8 - Prélèvement d'eau
9 - Dépannage
10 - Maintenance préventive

REVISION : (DATE ET INITIAL)		

Centre Hospitalier de Pontivy - BP 23 PONTIVY Cx- 56306 F **PROCEDURE**	**DEPARTEMENT** Pharmacie	Procédure Hémodialyse H10
	Date d'origine : 24.12.97	Date de révision :
OBJET : **Vérification journalière des paramètres sur la centrale de traitement d'eau pour hémodialyse**	Page : 1 REDACTION : MC Barnoux	sur 1 VALIDATION : J Rolland

Qui : Service biomédical

Quand : journalier

Où: Centrale de traitement d'eau

Comment : par relevé sur le tableau

DATE	P1	P2	P3	P4	OS1		OS2			P5	P6	P7	P8	ρ1	ρ2	NOM
					P	Heures	PE	PS	Heures							

REVISION : (DATE ET INITIAL)		

Centre Hospitalier de Pontivy - BP 23 PONTIVY Cx- 56306 F **PROCEDURE**	**DEPARTEMENT** Pharmacie	Procédure Hémodialyse H11
	Date d'origine : 02.02.99	Date de révision :
OBJET : **Gestion des non conformités**	Page : 1	sur 1
	REDACTION : MC Barnoux	VALIDATION : J Rolland

Qui : Pharmacien responsable

Quand : En cas d'événement ou anomalies en relation avec l'hémodialyse

Où: Pharmacie

Comment :
- Remplir la fiche correspondante selon les items définis.
- Adresser le double de la requête au chef de service ainsi qu'à toute autre personne en rapport avec la non - conformité (biomédicaux, laboratoire...).
- Etablir un suivi des mesures corrective et préventive.

Centre Hospitalier de Pontivy	**Département PHARMACIE - STERILISATION**	
GESTION DES NON CONFORMITES		
Service déclarant :	Référent :	
Page :	Date :	Heure :

DESCRIPTION de l'événement

Signature du responsable :

Centre Hospitalier de Pontivy	**Département PHARMACIE - STERILISATION**
GESTION DES NON CONFORMITES	
Service déclarant :	Référent :
Page :	Date : Heure :

MESURES PRISES : ☐ Préventives ☐ Correctrices

Signature du responsable :

REVISION : (DATE ET INITIAL)		

VI. ANNEXES

AIR LIQUIDE SANTE — Fourniture de Dialox®® par bidon de 5 litres
Région ouest
Le Perray
16 rte de la Rainière
BP 1624
44316 Nantes cedex 03
Tél: 02 40 68 47 00
Fax: 02 40 49 56 82

ATI — Fourniture de dosette Waterchex®
Deseret Medical, Inc.
Becton Dickinson and company
11471 Vanowen street (P.O.) Box 9338
North Hollywood, California 91605-6269
Tél: (818) 765-7830, (213) 877-3117
Fax: (818) 765-4814

ENSP Rennes
Laboratoire d'étude et de recherche en environnement et santé
av. du Pr Léon Bernard
35043 Rennes Cedex
Tél: 02 99 02 29 22
Fax: 02 99 02 29 29

FRESENIUS — Fabricant de générateur de dialyse
14/16 rue de l'Esterel
SILIC 524
94633 Rungis Cedex
Tél : 01 41 80 15 70
Fax : 01 46 86 46 28

HOSPAL - COBE — Fabricant de générateur de dialyse
188 av. Jean Jaurès

Tél : 04 72 76 18 18
Fax : 04 72 76 18 00

PROLABO — Fourniture de papier amidonné à l'iodure de potassium
référence produit: 70030601
Z.I. du haut vigneau
BP 128
33173 Gradignan cedex
Tél: 05 56 75 56 91
Fax: 05 56 75 68 12

INDEX

N

O

P

R

S

T

Z